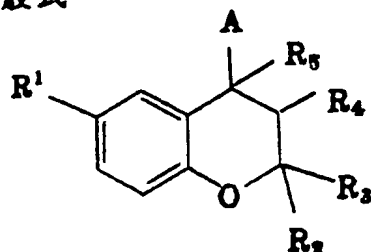




特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 311/68, 311/58, 405/12, 407/12, 409/12, 413/12, 417/12, 493/04, A61K 31/35, C07F 7/18</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 95/02589</p> <p>(43) 国際公開日 1995年1月26日(26.01.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00992</p> <p>(22) 国際出願日 1993年7月16日(16.07.93)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) (JP/JP) 〒140 東京都品川区東品川四丁目12番62号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</p> <p>加藤 晋 (KATO, Susumu) (JP/JP)</p> <p>長 秀連 (CHO, Hidetsura) (JP/JP)</p> <p>佐山真介 (SAYAMA, Shinsuke) (JP/JP)</p> <p>梶本康之 (KAJIMOTO, Yasuyuki) (JP/JP)</p> <p>柴田才三 (SHIBATA, Saizo) (JP/JP)</p> <p>内田逸郎 (UCHIDA, Itsuo) (JP/JP)</p> <p>〒227 神奈川県横浜市緑区梅が丘6番地2</p> <p>日本たばこ産業株式会社 医薬研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>水島 淳 (MIZUSHIMA, Atsushi) (JP/JP)</p> <p>山本得生 (YAMAKI, Tokuo) (JP/JP)</p> <p>〒257 神奈川県秦野市名古木23番地</p> <p>日本たばこ産業株式会社 安全性研究所内 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : NOVEL CHROMAN COMPOUND, INTERMEDIATE THEREOF, AND MEDICINAL USE THEREOF</p>		
<p>(54) 発明の名称 新規なクロマン化合物、その中間体及び医薬用途</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="470 1375 714 1543"> <p>(I)</p> </div> <div data-bbox="1047 1417 1234 1501"> <p>(a)</p> </div> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>A chroma compound represented by general formula (I), the use thereof as a coronary vasodilator, and intermediates thereof including 4-oxochroman, 4-hydroxychroman, chromene and 3,4-epoxychroman compounds wherein R¹ represents cyano, nitro or halogen; R² represents lower alkoxyalkyl, lower alkoxycarbonyl, hydroxyalkyl, aryloxyalkyl or t-butyl dimethylsilyloxyalkyl; R³ represents H, lower alkyl, etc.; R⁴ represents H, OH, etc.; R⁵ represents H, etc.; A represents (a); R⁶ represents substituted aryl, heteroaryl, arylamino, aryloxy or lower alkyl; X represents N-CN, O or S; and R⁷ represents H or lower alkyl.</p>		

一般式



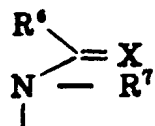
[式中、 R^1 は、シアノ、ニトロ、ハロゲン

R^2 は、低級アルコキシアルキル、低級アルコキシカルボニル、

ヒドロキシアルキル、アリールオキシアルキル、 α -ブチルジメチルシリルオキシアルキル

R^3 は、H、低級アルキル等、 R^4 は、H、OH等、 R^5 は、H等

Aは、



R^6 は、置換アリール、ヘテロアリール、アリールアミノ、アリールオキシ、低級アルキル、Xは、N-CN、O、S

R^7 は、H、低級アルキルである]で表わされるクロマン化合物、その冠血管拡張剤用途、その中間体である、4-オキシクロマン、4-ヒドロキシクロマン、クロメン、3, 4-エポキシクロマン化合物である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LT	リトアニア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LR	リベリア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	米国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

明 細 書

新規なクロマン化合物、その中間体及び医薬用途

「技術分野」

本発明は、新規なクロマン化合物、その中間体及びその医薬用途に関するものであり、より具体的には冠状動脈系に対して選択的かつ優れた血管拡張作用を有し、狭心症や心不全の治療剤又は予防剤として有用な新規クロマン化合物及び該化合物製造のための中間体に関するものである。

「背景技術」

カリウムチャンネルは、静止膜電位に関与している。このカリウムチャンネルが活性化されると静止膜電位はより負の方向に変化し（過分極）、カリウムイオンの平衡電位に近づく。また、カリウムチャンネルが活性化されると、電位依存性カルシウムチャンネルの活性化が阻害され細胞カルシウムの流入が抑制されると共に、ナトリウム－カルシウム交換反応による細胞内カルシウムの細胞外への汲み出しが促進される。これら膜の過分極とその後起こる細胞内遊離カルシウム濃度の低下の結果、平滑筋は弛緩され、ひいては血管が拡張し降圧作用や冠血管拡張作用が得られる。またカリウムチャンネルは、その他の平滑筋（気管、腸管、子宮等）にも広く分布しており、これらを弛緩させる作用を有することも知られている。従って、これらカリウムチャンネルの活性化作用を有する化合物は高血圧症、狭心症、心不全、喘息等の治療剤又は予防剤として有用である。

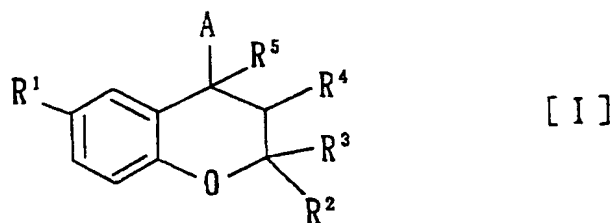
既に、カリウムチャンネルを活性化させる幾つかの化合物が報告されており、例えば、特開平 2-300182 号公報及び特開平 3-279377 号公報には 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-[(N-シアノ-アセトイミドイル)アミノ]-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール、6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-トランス-4-[(N-シアノ-ベンゾイミドイル)アミノ]-2H-ベンゾ[b]ピラン-3-オール等の 4-位のアミジン基を低級アルキル基やフェニル基で修飾してなるクロマン誘導体が開示されており、ヨーロッパ公開特許第 514935 号公報及びヨーロッパ公開特許第 514942 号公報には 2-ジメトキシメチル-2-メチル-4-

(3'-N-オキソピリジル)-6-シアノ-2H-1-ベンゾピラン等の2-位のメチル基をジメトキシメチル基で修飾してなるクロマン誘導体が開示されている。さらに、特開平3-66681号公報には2-メトキシメチル-2-メチル-4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-6-シアノ-3-クロマノール等の2-位のメチル基をメトキシメチル基で修飾してなるクロマン誘導体が開示されている。そして上記特開平3-66681号公報には、かかる化合物が冠状動脈において心拍数に対する影響を低く保持しながら血流の抵抗性を減少させて血流の増加をもたらす旨の記載もある。しかしながら、かかる公知化合物は心不全等の冠血管疾患に対して必ずしも十分な作用効果を有するものとはいえず、より優れた医薬品の出現が望まれていた。

「発明の開示」

本発明者らは、より安全で優れた冠血管拡張作用を有する化合物を見い出すべく鋭意検討した結果、前記のごとき諸疾患、狭心症、心不全等の心臓血管障害の予防又は治療に有効でかつ、頻脈発生の原因ともなるべき強度の血圧降下を起こすことのない、即ち選択的かつ優れた冠血管拡張作用を有する新規なクロマン化合物及びその製薬上許容しうる塩を見出し本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は下記一般式〔I〕



〔式中、R¹ は、シアノ基、ニトロ基又はハロゲン原子であり、

R² は、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、アリアルオキシアルキル基又はtert-ブチルジメチルシリルオキシアルキル基であり、

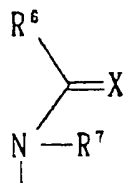
R³ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又はtert-ブチルジメチルシリルオキシアルキル基であり、もしくはR² とR³ が一緒になって、-(CH₂)₁-

$O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ (式中、 l 、 n はそれぞれ独立して0又は1～2の整数であり、 m は1～2の整数である)で表される基を形成し、

R^4 は、水素原子、水酸基、ホルミルオキシ基又は低級アルカノイルオキシ基であり、

R^5 は、水素原子、もしくは R^4 と R^5 が一緒になって結合を示し、

Aは、



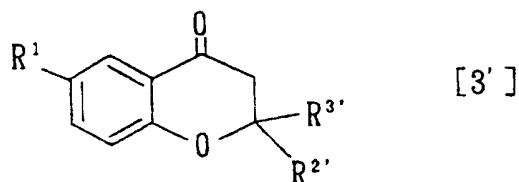
R^6 は、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいアリール基、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいヘテロアリール基、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいアリールアミノ基、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいアリールオキシ基又は低級アルキル基であり、

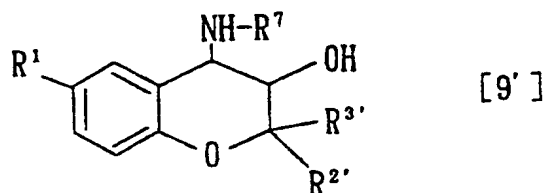
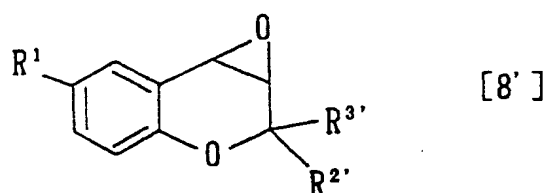
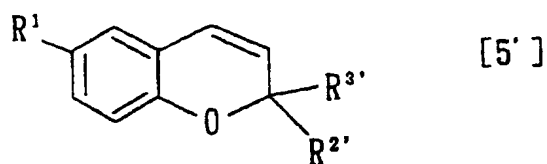
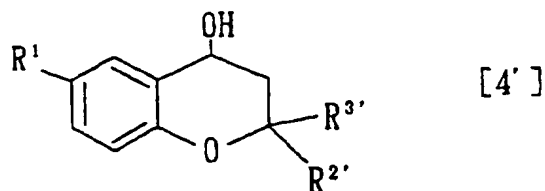
XはN-CN、酸素原子又はイオウ原子であり、

R^7 は、水素原子又は低級アルキル基である]

で表される新規なクロマン化合物又はその製薬上許容しうる塩を提供する(以下、クロマン化合物[I]又は化合物[I]ともいう)。

また、本発明は上記クロマン化合物[I]の製造に有用な中間体を提供する。これらの中間体は、下記一般式[3']、[4']、[5']、[8']又は[9']で示される。





〔式中、 R^1 、 R^7 は前記のとおりであり、

$R^{2'}$ は、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、アリールオキシアルキル基又は *tert*-ブチルジメチルシリルオキシアルキル基であり、

$R^{3'}$ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又は *tert*-ブチルジメチルシリルオキシアルキル基であり、もしくは $R^{2'}$ と $R^{3'}$ が一緒になって、 $-(CH_2)_1-$ 、 $-O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ (式中、 1 、 n はそれぞれ独立して 0 又は $1 \sim 2$ の整数であり、 m は $1 \sim 2$ の整数である) で表される基を形成し、ただし $R^{2'}$ が低級アルコキシアルキル基のとき、 $R^{3'}$ は低級アルコキシアルキル基、低級ア

ルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又は *tert*-ブチルジメチルシリルオキシアルキル基である]

さらに、本発明は上記クロマン化合物 [1] 又はその製薬上許容しうる塩を有効成分として含有する冠血管拡張剤を提供する。

「図面の簡単な説明」

図1は、本発明化合物（実施例39）とレマカリム（対照化合物a）、2-メトキシメチル-2-メチル-4-（1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル）-6-シアノ-3-クロマノール（対照化合物b）の各々の平均血圧の変化量（%）（横軸）と冠血流量の変化量（%）（縦軸）の関係を示すグラフである。

「発明の詳細な説明」

本明細書において、種々の定義に用いる語句の意味は以下の通りである。

「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至5好ましくは1乃至4の直鎖又は分枝状のアルキルを意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基等である。

「低級アルコキシアルキル基」とは、アルコキシ部分とアルキル部分の炭素数の合計が2乃至6、好ましくは2乃至5のアルコキシアルキル基を意味し、アルコキシ部分及びアルキル部分は直鎖状又は分枝状のいずれでもよい。具体的には、メトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2-メトキシプロピル基、1-メトキシ-1-メチルエチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、イソブトキシメチル基、*sec*-ブトキシメチル基、*tert*-ブトキシメチル基、ペントキシメチル基等を意味する。

「低級アルカノイルオキシ基」とは、炭素原子数2乃至6、好ましくは2乃至4のアルカノイルオキシ基を意味し、具体的にはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基等を意味する。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素数2乃至6、好ましくは2乃至5のアルコキシカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキ

シカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基等を意味する。

「ハロゲン原子」とは具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「アリール基」とは具体的にはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、*o*-ビフェニル基、*m*-ビフェニル基又は*p*-ビフェニル基等を意味し、好ましくはフェニル基である。

また、「低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいアリール基」とは、上記のごとき「低級アルキル基」及び「ハロゲン原子」から選ばれる1～3個の置換基で置換されてもよい「アリール基」を意味し、具体的には2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-メチル-1-ナフチル基、3-メチル-1-ナフチル基、4-メチル-1-ナフチル基、5-メチル-1-ナフチル基、6-メチル-1-ナフチル基、7-メチル-1-ナフチル基、8-メチル-1-ナフチル基、2-エチル-1-ナフチル基、3-エチル-1-ナフチル基、4-エチル-1-ナフチル基、5-エチル-1-ナフチル基、6-エチル-1-ナフチル基、7-エチル-1-ナフチル基、8-エチル-1-ナフチル基、2-プロピル-1-ナフチル基、3-プロピル-1-ナフチル基、4-プロピル-1-ナフチル基、5-プロピル-1-ナフチル基、6-プロピル-1-ナフチル基、7-プロピル-1-ナフチル基、8-プロピル-1-ナフチル基、2-フルオロ-1-ナフチル基、3-フルオロ-1-ナフチル基、4-フルオロ-1-ナフチル基、5-フルオロ-1-ナフチル基、6-フルオロ-1-ナフチル基、7-フルオロ-1-ナフチル基、8-フルオロ-1-ナフチル基、2-クロロ-

1-ナフチル基、3-クロロ-1-ナフチル基、4-クロロ-1-ナフチル基、
5-クロロ-1-ナフチル基、6-クロロ-1-ナフチル基、7-クロロ-1-
ナフチル基、8-クロロ-1-ナフチル基、2-ブロモ-1-ナフチル基、3-
ブロモ-1-ナフチル基、4-ブロモ-1-ナフチル基、5-ブロモ-1-ナフ
チル基、6-ブロモ-1-ナフチル基、7-ブロモ-1-ナフチル基、8-ブロ
モ-1-ナフチル基、1-メチル-2-ナフチル基、3-メチル-2-ナフチル
基、4-メチル-2-ナフチル基、5-メチル-2-ナフチル基、6-メチル-
2-ナフチル基、7-メチル-2-ナフチル基、8-メチル-2-ナフチル基、
1-エチル-2-ナフチル基、3-エチル-2-ナフチル基、4-エチル-2-
ナフチル基、5-エチル-2-ナフチル基、6-エチル-2-ナフチル基、7-
エチル-2-ナフチル基、8-エチル-2-ナフチル基、1-プロピル-2-ナ
フチル基、3-プロピル-2-ナフチル基、4-プロピル-2-ナフチル基、5
-プロピル-2-ナフチル基、6-プロピル-2-ナフチル基、7-プロピル-
2-ナフチル基、8-プロピル-2-ナフチル基、1-フルオロ-2-ナフチル
基、3-フルオロ-2-ナフチル基、4-フルオロ-2-ナフチル基、5-フル
オロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナ
フチル基、8-フルオロ-2-ナフチル基、1-クロロ-2-ナフチル基、3-
クロロ-2-ナフチル基、4-クロロ-2-ナフチル基、5-クロロ-2-ナフ
チル基、6-クロロ-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、8-クロ
ロ-2-ナフチル基、1-ブロモ-2-ナフチル基、3-ブロモ-2-ナフチル
基、4-ブロモ-2-ナフチル基、5-ブロモ-2-ナフチル基、6-ブロモ-
2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、8-ブロモ-2-ナフチル基、
2-メチル- α -ビフェニル基、3-メチル- α -ビフェニル基、4-メチル-
 α -ビフェニル基、2-エチル- α -ビフェニル基、3-エチル- α -ビフェニ
ル基、4-エチル- α -ビフェニル基、2-プロピル- α -ビフェニル基、3-
プロピル- α -ビフェニル基、4-プロピル- α -ビフェニル基、2-ブチル-
 α -ビフェニル基、3-ブチル- α -ビフェニル基、4-ブチル- α -ビフェニ
ル基、2-フルオロ- α -ビフェニル基、3-フルオロ- α -ビフェニル基、4

フルオロ-*o*-ビフェニル基、2-クロロ-*o*-ビフェニル基、3-クロロ-*o*-ビフェニル基、4-クロロ-*o*-ビフェニル基、2-ブロモ-*o*-ビフェニル基、3-ブロモ-*o*-ビフェニル基、4-ブロモ-*o*-ビフェニル基、2-メチル-*m*-ビフェニル基、3-メチル-*m*-ビフェニル基、4-メチル-*m*-ビフェニル基、2-エチル-*m*-ビフェニル基、3-エチル-*m*-ビフェニル基、4-エチル-*m*-ビフェニル基、2-プロピル-*m*-ビフェニル基、3-プロピル-*m*-ビフェニル基、4-プロピル-*m*-ビフェニル基、2-ブチル-*m*-ビフェニル基、3-ブチル-*m*-ビフェニル基、4-ブチル-*m*-ビフェニル基、2-フルオロ-*m*-ビフェニル基、3-フルオロ-*m*-ビフェニル基、4-フルオロ-*m*-ビフェニル基、2-クロロ-*m*-ビフェニル基、3-クロロ-*m*-ビフェニル基、4-クロロ-*m*-ビフェニル基、2-ブロモ-*m*-ビフェニル基、3-ブロモ-*m*-ビフェニル基、4-ブロモ-*m*-ビフェニル基、2-メチル-*p*-ビフェニル基、3-メチル-*p*-ビフェニル基、2-エチル-*p*-ビフェニル基、3-エチル-*p*-ビフェニル基、2-プロピル-*p*-ビフェニル基、3-プロピル-*p*-ビフェニル基、2-ブチル-*p*-ビフェニル基、3-ブチル-*p*-ビフェニル基、2-フルオロ-*p*-ビフェニル基、3-フルオロ-*p*-ビフェニル基、2-クロロ-*p*-ビフェニル基、3-クロロ-*p*-ビフェニル基、2-ブロモ-*p*-ビフェニル基、3-ブロモ-*p*-ビフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、2, 3-ジエチルフェニル基、2, 4-ジエチルフェニル基、2, 5-ジエチルフェニル基、2, 6-ジエチルフェニル基、3, 4-ジエチルフェニル基、3, 5-ジエチルフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル

基、2, 5-ジブロモフェニル基、2, 6-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、メチルエチル置換フェニル基、フルオロクロロ置換フェニル基、フルオロブロモ置換フェニル基、クロロブロモ置換フェニル基、2, 3, 4-トリメチルフェニル基、2, 3, 5-トリメチルフェニル基、2, 3, 6-トリメチルフェニル基、2, 4, 5-トリメチルフェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、3, 4, 5-トリメチルフェニル基、2, 3, 4-トリエチルフェニル基、2, 3, 5-トリエチルフェニル基、2, 3, 6-トリエチルフェニル基、2, 4, 5-トリエチルフェニル基、2, 4, 6-トリエチルフェニル基、3, 4, 5-トリエチルフェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、2, 3, 5-トリフルオロフェニル基、2, 3, 6-トリフルオロフェニル基、2, 4, 5-トリフルオロフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、2, 3, 4-トリクロロフェニル基、2, 3, 5-トリクロロフェニル基、2, 3, 6-トリクロロフェニル基、2, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 4, 6-トリクロロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 3, 4-トリブロモフェニル基、2, 3, 5-トリブロモフェニル基、2, 3, 6-トリブロモフェニル基、2, 4, 5-トリブロモフェニル基、2, 4, 6-トリブロモフェニル基、3, 4, 5-トリブロモフェニル基、ジメチルエチル置換フェニル基、ジエチルメチル置換フェニル基、ジフルオロクロロ置換フェニル基、ジフルオロブロモ置換フェニル基、ジクロロフルオロ置換フェニル基、ジクロロブロモ置換フェニル基、ジブロモフルオロ置換フェニル基、ジブロモクロロ置換フェニル基等を意味し、好ましくは2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、特に好ましくは2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェ

ニル基等である。

「ヘテロアリール基」とは2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基、ピラジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、ピリジン-N-オキシド-2-イル基、ピリジン-N-オキシド-3-イル基、ピリジン-N-オキシド-4-イル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、5-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、3-イソキサゾリル基、4-イソキサゾリル基、1-インドリジニル基、2-インドリジニル基、3-インドリジニル基、4-インドリジニル基、5-インドリジニル基、6-インドリジニル基、7-インドリジニル基、1-インドリル基、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、5-インドリル基、1, 8-ナフチリジン-2-イル基、1, 8-ナフチリジン-3-イル基、1, 8-ナフチリジン-4-イル基、2-キノキサリニル基、3-シンノリニル基、4-シンノリニル基、5-シンノリニル基、6-シンノリニル基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基等を表し、好ましくは2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基、ピラジニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、ピリジン-N-オキシド-2-イル基、ピリジン-N-オキシド-3-イル基、3-キノリル基を表す。

また、「低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいヘテロアリール基」とは、上記のごとき「低級アルキル基」及び「ハロゲン原子」から選ばれる1～3個の置換基で置換されてもよい「ヘテロアリール基」を意味し、具体的には3-メチル-2-ピリジニル基、4-メチル-2-ピリジニル基、5-メチル-2-ピリジニル基、6-メチル-2-ピリジニル基、3-エチル-2-ピリジニル基、4-エチル-2-ピリジニル基、5-エチル-2-ピリジニル基、6-エチル-2-ピリジニル基、3-プロピル-2-ピリジニル基、4-プロピ

ル-2-ピリジニル基、5-プロピル-2-ピリジニル基、6-プロピル-2-ピリジニル基、3-フルオロ-2-ピリジニル基、4-フルオロ-2-ピリジニル基、5-フルオロ-2-ピリジニル基、6-フルオロ-2-ピリジニル基、3-クロロ-2-ピリジニル基、4-クロロ-2-ピリジニル基、5-クロロ-2-ピリジニル基、6-クロロ-2-ピリジニル基、3-ブロモ-2-ピリジニル基、4-ブロモ-2-ピリジニル基、5-ブロモ-2-ピリジニル基、6-ブロモ-2-ピリジニル基、2-メチル-3-ピリジニル基、4-メチル-3-ピリジニル基、5-メチル-3-ピリジニル基、6-メチル-3-ピリジニル基、2-エチル-3-ピリジニル基、4-エチル-3-ピリジニル基、5-エチル-3-ピリジニル基、6-エチル-3-ピリジニル基、2-プロピル-3-ピリジニル基、4-プロピル-3-ピリジニル基、5-プロピル-3-ピリジニル基、6-プロピル-3-ピリジニル基、2-フルオロ-3-ピリジニル基、4-フルオロ-3-ピリジニル基、5-フルオロ-3-ピリジニル基、6-フルオロ-3-ピリジニル基、2-クロロ-3-ピリジニル基、4-クロロ-3-ピリジニル基、5-クロロ-3-ピリジニル基、6-クロロ-3-ピリジニル基、2-ブロモ-3-ピリジニル基、4-ブロモ-3-ピリジニル基、5-ブロモ-3-ピリジニル基、6-ブロモ-3-ピリジニル基、2-メチル-4-ピリジニル基、3-メチル-4-ピリジニル基、2-エチル-4-ピリジニル基、3-エチル-4-ピリジニル基、2-プロピル-4-ピリジニル基、3-プロピル-4-ピリジニル基、2-フルオロ-4-ピリジニル基、3-フルオロ-4-ピリジニル基、2-クロロ-4-ピリジニル基、3-クロロ-4-ピリジニル基、2-ブロモ-4-ピリジニル基、3-ブロモ-4-ピリジニル基、3-メチルピラジニル基、5-メチルピラジニル基、6-メチルピラジニル基、3-エチルピラジニル基、5-エチルピラジニル基、6-エチルピラジニル基、3-プロピルピラジニル基、5-プロピルピラジニル基、6-プロピルピラジニル基、3-フルオロピラジニル基、5-フルオロピラジニル基、6-フルオロピラジニル基、3-クロロピラジニル基、5-クロロピラジニル基、6-クロロピラジニル基、3-ブロモピラジニル基、5-ブロモピラジニル基、6-ブロモピラジニル基、4-メチル-2-

ピリミジニル基、5-メチル-2-ピリミジニル基、6-メチル-2-ピリミジニル基、4-エチル-2-ピリミジニル基、5-エチル-2-ピリミジニル基、6-エチル-2-ピリミジニル基、4-プロピル-2-ピリミジニル基、5-プロピル-2-ピリミジニル基、6-プロピル-2-ピリミジニル基、4-フルオロ-2-ピリミジニル基、5-フルオロ-2-ピリミジニル基、6-フルオロ-2-ピリミジニル基、4-クロロ-2-ピリミジニル基、5-クロロ-2-ピリミジニル基、6-クロロ-2-ピリミジニル基、4-ブロモ-2-ピリミジニル基、5-ブロモ-2-ピリミジニル基、6-ブロモ-2-ピリミジニル基、2-メチル-4-ピリミジニル基、5-メチル-4-ピリミジニル基、6-メチル-4-ピリミジニル基、2-エチル-4-ピリミジニル基、5-エチル-4-ピリミジニル基、6-エチル-4-ピリミジニル基、2-プロピル-4-ピリミジニル基、5-プロピル-4-ピリミジニル基、6-プロピル-4-ピリミジニル基、2-フルオロ-4-ピリミジニル基、5-フルオロ-4-ピリミジニル基、6-フルオロ-4-ピリミジニル基、2-クロロ-4-ピリミジニル基、5-クロロ-4-ピリミジニル基、6-クロロ-4-ピリミジニル基、2-ブロモ-4-ピリミジニル基、5-ブロモ-4-ピリミジニル基、6-ブロモ-4-ピリミジニル基、2-メチル-5-ピリミジニル基、4-メチル-5-ピリミジニル基、6-メチル-5-ピリミジニル基、2-エチル-5-ピリミジニル基、4-エチル-5-ピリミジニル基、6-エチル-5-ピリミジニル基、2-プロピル-5-ピリミジニル基、4-プロピル-5-ピリミジニル基、6-プロピル-5-ピリミジニル基、2-フルオロ-5-ピリミジニル基、4-フルオロ-5-ピリミジニル基、6-フルオロ-5-ピリミジニル基、2-クロロ-5-ピリミジニル基、4-クロロ-5-ピリミジニル基、6-クロロ-5-ピリミジニル基、2-ブロモ-5-ピリミジニル基、4-ブロモ-5-ピリミジニル基、6-ブロモ-5-ピリミジニル基、4-メチル-3-ピリダジニル基、5-メチル-3-ピリダジニル基、6-メチル-3-ピリダジニル基、4-エチル-3-ピリダジニル基、5-エチル-3-ピリダジニル基、6-エチル-3-ピリダジニル基、4-プロピル-3-ピリダジニル基、5-プロピル-3-ピリダジニル基、6-プロピル

ー3ーピリダジニル基、4ーフルオロー3ーピリダジニル基、5ーフルオロー3ーピリダジニル基、6ーフルオロー3ーピリダジニル基、4ークロロー3ーピリダジニル基、5ークロロー3ーピリダジニル基、6ークロロー3ーピリダジニル基、4ーブロモー3ーピリダジニル基、5ーブロモー3ーピリダジニル基、6ーブロモー3ーピリダジニル基、3ーメチルー4ーピリダジニル基、5ーメチルー4ーピリダジニル基、6ーメチルー4ーピリダジニル基、3ーエチルー4ーピリダジニル基、5ーエチルー4ーピリダジニル基、6ーエチルー4ーピリダジニル基、3ープロピルー4ーピリダジニル基、5ープロピルー4ーピリダジニル基、6ープロピルー4ーピリダジニル基、3ーフルオロー4ーピリダジニル基、5ーフルオロー4ーピリダジニル基、6ーフルオロー4ーピリダジニル基、3ークロロー4ーピリダジニル基、5ークロロー4ーピリダジニル基、6ークロロー4ーピリダジニル基、3ーブロモー4ーピリダジニル基、5ーブロモー4ーピリダジニル基、6ーブロモー4ーピリダジニル基、3ーメチルー2ーフラニル基、4ーメチルー2ーフラニル基、5ーメチルー2ーフラニル基、3ーエチルー2ーフラニル基、4ーエチルー2ーフラニル基、5ーエチルー2ーフラニル基、3ープロピルー2ーフラニル基、4ープロピルー2ーフラニル基、5ープロピルー2ーフラニル基、3ーフルオロー2ーフラニル基、4ーフルオロー2ーフラニル基、5ーフルオロー2ーフラニル基、3ークロロー2ーフラニル基、4ークロロー2ーフラニル基、5ークロロー2ーフラニル基、3ーブロモー2ーフラニル基、4ーブロモー2ーフラニル基、5ーブロモー2ーフラニル基、2ーメチルー3ーフラニル基、4ーメチルー3ーフラニル基、5ーメチルー3ーフラニル基、2ーエチルー3ーフラニル基、4ーエチルー3ーフラニル基、5ーエチルー3ーフラニル基、2ープロピルー3ーフラニル基、4ープロピルー3ーフラニル基、5ープロピルー3ーフラニル基、2ーフルオロー3ーフラニル基、4ーフルオロー3ーフラニル基、5ーフルオロー3ーフラニル基、2ークロロー3ーフラニル基、4ークロロー3ーフラニル基、5ークロロー3ーフラニル基、2ーブロモー3ーフラニル基、4ーブロモー3ーフラニル基、5ーブロモー3ーフラニル基、3ーメチルー2ーチエニル基、4ーメチルー2ーチエニル基、5ーメチルー2ーチエニル

基、3-エチル-2-チエニル基、4-エチル-2-チエニル基、5-エチル-2-チエニル基、3-プロピル-2-チエニル基、4-プロピル-2-チエニル基、5-プロピル-2-チエニル基、3-フルオロ-2-チエニル基、4-フルオロ-2-チエニル基、5-フルオロ-2-チエニル基、3-クロロ-2-チエニル基、4-クロロ-2-チエニル基、5-クロロ-2-チエニル基、3-ブromo-2-チエニル基、4-ブromo-2-チエニル基、5-ブromo-2-チエニル基、2-メチル-3-チエニル基、4-メチル-3-チエニル基、5-メチル-3-チエニル基、2-エチル-3-チエニル基、4-エチル-3-チエニル基、5-エチル-3-チエニル基、2-プロピル-3-チエニル基、4-プロピル-3-チエニル基、5-プロピル-3-チエニル基、2-フルオロ-3-チエニル基、4-フルオロ-3-チエニル基、5-フルオロ-3-チエニル基、2-クロロ-3-チエニル基、4-クロロ-3-チエニル基、5-クロロ-3-チエニル基、2-ブromo-3-チエニル基、4-ブromo-3-チエニル基、5-ブromo-3-チエニル基、3-メチル-2-ピロリル基、4-メチル-2-ピロリル基、5-メチル-2-ピロリル基、3-エチル-2-ピロリル基、4-エチル-2-ピロリル基、5-エチル-2-ピロリル基、3-プロピル-2-ピロリル基、4-プロピル-2-ピロリル基、5-プロピル-2-ピロリル基、3-フルオロ-2-ピロリル基、4-フルオロ-2-ピロリル基、5-フルオロ-2-ピロリル基、3-クロロ-2-ピロリル基、4-クロロ-2-ピロリル基、5-クロロ-2-ピロリル基、3-ブromo-2-ピロリル基、4-ブromo-2-ピロリル基、5-ブromo-2-ピロリル基、2-メチル-3-ピロリル基、4-メチル-3-ピロリル基、5-メチル-3-ピロリル基、2-エチル-3-ピロリル基、4-エチル-3-ピロリル基、5-エチル-3-ピロリル基、2-プロピル-3-ピロリル基、4-プロピル-3-ピロリル基、5-プロピル-3-ピロリル基、2-フルオロ-3-ピロリル基、4-フルオロ-3-ピロリル基、5-フルオロ-3-ピロリル基、2-クロロ-3-ピロリル基、4-クロロ-3-ピロリル基、5-クロロ-3-ピロリル基、2-ブromo-3-ピロリル基、4-ブromo-3-ピロリル基、5-ブromo-3-ピロリル基、3-メチル-ピリジン-N-オキシ

ド-2-イル基、4-メチル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、5-メチル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、6-メチル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、3-エチル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、4-エチル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、5-エチル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、6-エチル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、3-プロピル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、4-プロピル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、5-プロピル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、6-プロピル-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、3-フルオロ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、4-フルオロ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、5-フルオロ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、6-フルオロ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、3-クロロ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、4-クロロ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、5-クロロ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、6-クロロ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、3-ブロモ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、4-ブロモ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、5-ブロモ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、6-ブロモ-ピリジン-N-オキシド-2-イル基、2-メチル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、4-メチル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、5-メチル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、6-メチル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、2-エチル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、4-エチル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、5-エチル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、6-エチル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、2-プロピル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、4-プロピル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、5-プロピル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、6-プロピル-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、2-フルオロ-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、4-フルオロ-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、5-フルオロ-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、6-フルオロ-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、2-クロロ-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、4-クロロ-ピリジン-N-オキシド-3-イル基、

5-クロロピリジン-N-オキシド-3-イル基、6-クロロピリジン-N-オキシド-3-イル基、2-ブロモピリジン-N-オキシド-3-イル基、4-ブロモピリジン-N-オキシド-3-イル基、5-ブロモピリジン-N-オキシド-3-イル基、6-ブロモピリジン-N-オキシド-3-イル基、2-メチルピリジン-N-オキシド-4-イル基、3-メチルピリジン-N-オキシド-4-イル基、2-エチルピリジン-N-オキシド-4-イル基、3-エチルピリジン-N-オキシド-4-イル基、2-プロピルピリジン-N-オキシド-4-イル基、3-プロピルピリジン-N-オキシド-4-イル基、2-フルオロピリジン-N-オキシド-4-イル基、3-フルオロピリジン-N-オキシド-4-イル基、2-クロロピリジン-N-オキシド-4-イル基、3-クロロピリジン-N-オキシド-4-イル基、2-ブロモピリジン-N-オキシド-4-イル基、3-ブロモピリジン-N-オキシド-4-イル基、2, 3-ジメチルチエニル基、2, 4-ジメチルチエニル基、2, 5-ジメチルチエニル基、2, 3-ジフルオロチエニル基、2, 4-ジフルオロチエニル基、2, 5-ジフルオロチエニル基、2, 3-ジクロロチエニル基、2, 4-ジクロロチエニル基、2, 5-ジクロロチエニル基、2, 3-ジブロモチエニル基、2, 4-ジブロモチエニル基、2, 5-ジブロモチエニル基、メチルエチル置換チエニル基、2, 3-ジメチルフラニル基、2, 4-ジメチルフラニル基、2, 5-ジメチルフラニル基、2, 3-ジフルオロフラニル基、2, 4-ジフルオロフラニル基、2, 5-ジフルオロフラニル基、2, 3-ジクロロフラニル基、2, 4-ジクロロフラニル基、2, 5-ジクロロフラニル基、2, 3-ジブロモフラニル基、2, 4-ジブロモフラニル基、2, 5-ジブロモフラニル基、メチルエチル置換フラニル基、2, 3-ジメチルピロリル基、2, 4-ジメチルピロリル基、2, 5-ジメチルピロリル基、2, 3-ジフルオロピロリル基、2, 4-ジフルオロピロリル基、2, 5-ジフルオロピロリル基、2, 3-ジクロロピロリル基、2, 4-ジクロロピロリル基、2, 5-ジクロロピロリル基、2, 3-ジブロモピロリル基、2, 4-ジブロモピロリル基、2, 5-ジブロモピロリル基、メチルエチル置換ピロリル基、2-(4, 5-ジメチル)イミダゾリル基、

2-(4, 5-ジフルオロ)イミダゾリル基、2-(4, 5-ジクロロ)イミダゾリル基、2-(3, 4-ジブromo)イミダゾリル基、メチルエチル置換イミダゾリル基、1-(3, 4-ジメチル)ピラゾリル基、1-(3, 4-ジフルオロ)ピラゾリル基、1-(3, 4-ジクロロ)ピラゾリル基、1-(3, 4-ジブromo)ピラゾリル基、メチルエチル置換ピラゾリル基、3-(4, 5-ジメチル)イソチアゾリル基、3-(4, 5-ジフルオロ)イソチアゾリル基、3-(4, 5-ジクロロ)イソチアゾリル基、3-(4, 5-ジブromo)イソチアゾリル基、メチルエチル置換イソチアゾリル基、3-(4, 5-ジメチル)イソキサゾリル基、3-(4, 5-ジフルオロ)イソキサゾリル基、3-(4, 5-ジクロロ)イソキサゾリル基、3-(4, 5-ジブromo)イソキサゾリル基、メチルエチル置換イソキサゾリル基、2-(3, 4-ジメチル)ピリジル基、2-(3, 5-ジメチル)ピリジル基、2-(3, 6-ジメチル)ピリジル基、3-(2, 4-ジメチル)ピリジル基、3-(2, 5-ジメチル)ピリジル基、3-(2, 6-ジメチル)ピリジル基、3-(4, 5-ジメチル)ピリジル基、3-(4, 6-ジメチル)ピリジル基、3-(5, 6-ジメチル)ピリジル基、4-(2, 3-ジメチル)ピリジル基、4-(2, 5-ジメチル)ピリジル基、4-(2, 6-ジメチル)ピリジル基、4-(3, 5-ジメチル)ピリジル基、2-(3, 4-ジフルオロ)ピリジル基、2-(3, 5-ジフルオロ)ピリジル基、2-(3, 6-ジフルオロ)ピリジル基、3-(2, 4-ジフルオロ)ピリジル基、3-(2, 5-ジフルオロ)ピリジル基、3-(2, 6-ジフルオロ)ピリジル基、3-(4, 5-ジフルオロ)ピリジル基、3-(4, 6-ジフルオロ)ピリジル基、3-(5, 6-ジフルオロ)ピリジル基、4-(2, 3-ジフルオロ)ピリジル基、4-(2, 5-ジフルオロ)ピリジル基、4-(2, 6-ジフルオロ)ピリジル基、4-(3, 5-ジフルオロ)ピリジル基、2-(3, 4-ジクロロ)ピリジル基、2-(3, 5-ジクロロ)ピリジル基、2-(3, 6-ジクロロ)ピリジル基、3-(2, 4-ジクロロ)ピリジル基、3-(2, 5-ジクロロ)ピリジル基、3-(2, 6-ジクロロ)ピリジル基、3-(4, 5-ジクロロ)ピリジル基、3-(4, 6-ジクロロ)ピリジル基、3-(5, 6-ジクロロ)ピリジル基、

リジル基、4-(2, 3-ジクロロ)ピリジル基、4-(2, 5-ジクロロ)ピ
リジル基、4-(2, 6-ジクロロ)ピリジル基、4-(3, 5-ジクロロ)ピ
リジル基、2-(3, 4-ジブromo)ピリジル基、2-(3, 5-ジブromo)ピ
リジル基、2-(3, 6-ジブromo)ピリジル基、3-(2, 4-ジブromo)ピ
リジル基、3-(2, 5-ジブromo)ピリジル基、3-(2, 6-ジブromo)ピ
リジル基、3-(4, 5-ジブromo)ピリジル基、3-(4, 6-ジブromo)ピ
リジル基、3-(5, 6-ジブromo)ピリジル基、4-(2, 3-ジブromo)ピ
リジル基、4-(2, 5-ジブromo)ピリジル基、4-(2, 6-ジブromo)ピ
リジル基、4-(3, 5-ジブromo)ピリジル基、2-(3, 5-ジメチル)ピ
ラジニル基、2-(3, 6-ジメチル)ピラジニル基、2-(5, 6-ジメチル)
ピラジニル基、2-(3, 5-ジフルオロ)ピラジニル基、2-(3, 6-ジフ
フルオロ)ピラジニル基、2-(5, 6-ジフルオロ)ピラジニル基、2-(3,
5-ジクロロ)ピラジニル基、2-(3, 6-ジクロロ)ピラジニル基、2-(
5, 6-ジクロロ)ピラジニル基、2-(3, 5-ジブromo)ピラジニル基、2
-(3, 6-ジブromo)ピラジニル基、2-(5, 6-ジブromo)ピラジニル基、
2-(4, 5-ジメチル)ピリミジニル基、2-(4, 6-ジメチル)ピリミジ
ニル基、2-(5, 6-ジメチル)ピリミジニル基、2-(4, 5-ジフルオロ)
ピリミジニル基、2-(4, 6-ジフルオロ)ピリミジニル基、2-(5, 6-
ジフルオロ)ピリミジニル基、2-(4, 5-ジクロロ)ピリミジニル基、2-
(4, 6-ジクロロ)ピリミジニル基、2-(5, 6-ジクロロ)ピリミジニル
基、2-(4, 5-ジブromo)ピリミジニル基、2-(4, 6-ジブromo)ピリ
ミジニル基、2-(5, 6-ジブromo)ピリミジニル基、3-(4, 5-ジメチ
ル)ピリダジニル基、3-(4, 6-ジメチル)ピリダジニル基、3-(5, 6-
ジメチル)ピリダジニル基、3-(4, 5-ジフルオロ)ピリダジニル基、3
-(4, 6-ジフルオロ)ピリダジニル基、3-(5, 6-ジフルオロ)ピリダ
ジニル基、3-(4, 5-ジクロロ)ピリダジニル基、3-(4, 6-ジクロロ)
ピリダジニル基、3-(5, 6-ジクロロ)ピリダジニル基、3-(4, 5-ジ
ブromo)ピリダジニル基、3-(4, 6-ジブromo)ピリダジニル基、3-(5,

6-ジブロモ)ピリダジニル基、2-(1, 3-ジメチル)インドリジニル基、
2-(1, 5-ジメチル)インドリジニル基、2-(1, 6-ジメチル)インド
リジニル基、2-(1, 7-ジメチル)インドリジニル基、2-(1, 8-ジメ
チル)インドリジニル基、2-(3, 5-ジメチル)インドリジニル基、2-(
3, 6-ジメチル)インドリジニル基、2-(3, 7-ジメチル)インドリジニ
ル基、2-(3, 8-ジメチル)インドリジニル基、2-(5, 6-ジメチル)
インドリジニル基、2-(5, 7-ジメチル)インドリジニル基、2-(5, 8
-ジメチル)インドリジニル基、2-(6, 8-ジメチル)インドリジニル基、
2-(7, 8-ジメチル)インドリジニル基、2-(1, 3-ジフルオロ)イン
ドリジニル基、2-(1, 5-ジフルオロ)インドリジニル基、2-(1, 6-
ジフルオロ)インドリジニル基、2-(1, 7-ジフルオロ)インドリジニル基、
2-(1, 8-ジフルオロ)インドリジニル基、2-(3, 5-ジフルオロ)イ
ンドリジニル基、2-(3, 6-ジフルオロ)インドリジニル基、2-(3, 7
-ジフルオロ)インドリジニル基、2-(3, 8-ジフルオロ)インドリジニル
基、2-(5, 6-ジフルオロ)インドリジニル基、2-(5, 7-ジフルオロ)
インドリジニル基、2-(5, 8-ジフルオロ)インドリジニル基、2-(6,
8-ジフルオロ)インドリジニル基、2-(7, 8-ジフルオロ)インドリジニ
ル基、2-(1, 3-ジクロロ)インドリジニル基、2-(1, 5-ジクロロ)
インドリジニル基、2-(1, 6-ジクロロ)インドリジニル基、2-(1, 7
-ジクロロ)インドリジニル基、2-(1, 8-ジクロロ)インドリジニル基、
2-(3, 5-ジクロロ)インドリジニル基、2-(3, 6-ジクロロ)インド
リジニル基、2-(3, 7-ジクロロ)インドリジニル基、2-(3, 8-ジク
ロロ)インドリジニル基、2-(5, 6-ジクロロ)インドリジニル基、2-(
5, 7-ジクロロ)インドリジニル基、2-(5, 8-ジクロロ)インドリジニ
ル基、2-(6, 8-ジクロロ)インドリジニル基、2-(7, 8-ジクロロ)
インドリジニル基、2-(1, 3-ジブロモ)インドリジニル基、2-(1, 5
-ジブロモ)インドリジニル基、2-(1, 6-ジブロモ)インドリジニル基、
2-(1, 7-ジブロモ)インドリジニル基、2-(1, 8-ジブロモ)インド

リジニル基、2-(3, 5-ジブプロモ)インドリジニル基、2-(3, 6-ジブプロモ)インドリジニル基、2-(3, 7-ジブプロモ)インドリジニル基、2-(3, 8-ジブプロモ)インドリジニル基、2-(5, 6-ジブプロモ)インドリジニル基、2-(5, 7-ジブプロモ)インドリジニル基、2-(5, 8-ジブプロモ)インドリジニル基、2-(6, 8-ジブプロモ)インドリジニル基、2-(7, 8-ジブプロモ)インドリジニル基、1-(2, 3-ジメチル)インドリル基、1-(2, 4-ジメチル)インドリル基、1-(2, 5-ジメチル)インドリル基、1-(2, 6-ジメチル)インドリル基、1-(2, 7-ジメチル)インドリル基、1-(2, 3-ジフルオロ)インドリル基、1-(2, 4-ジフルオロ)インドリル基、1-(2, 5-ジフルオロ)インドリル基、1-(2, 6-ジフルオロ)インドリル基、1-(2, 7-ジフルオロ)インドリル基、1-(2, 3-ジクロロ)インドリル基、1-(2, 4-ジクロロ)インドリル基、1-(2, 5-ジクロロ)インドリル基、1-(2, 6-ジクロロ)インドリル基、1-(2, 7-ジクロロ)インドリル基、1-(2, 3-ジブプロモ)インドリル基、1-(2, 4-ジブプロモ)インドリル基、1-(2, 5-ジブプロモ)インドリル基、1-(2, 6-ジブプロモ)インドリル基、1-(2, 7-ジブプロモ)インドリル基、2-(3, 4-ジメチル)キノリル基、2-(3, 5-ジメチル)キノリル基、2-(3, 6-ジメチル)キノリル基、2-(3, 7-ジメチル)キノリル基、2-(3, 8-ジメチル)キノリル基、2-(4, 5-ジメチル)キノリル基、2-(4, 6-ジメチル)キノリル基、2-(4, 7-ジメチル)キノリル基、2-(4, 8-ジメチル)キノリル基、2-(5, 6-ジメチル)キノリル基、2-(5, 7-ジメチル)キノリル基、2-(5, 8-ジメチル)キノリル基、2-(6, 7-ジメチル)キノリル基、2-(6, 8-ジメチル)キノリル基、2-(7, 8-ジメチル)キノリル基、2-(3, 4-ジフルオロ)キノリル基、2-(3, 5-ジフルオロ)キノリル基、2-(3, 6-ジフルオロ)キノリル基、2-(3, 7-ジフルオロ)キノリル基、2-(3, 8-ジフルオロ)キノリル基、2-(4, 5-ジフルオロ)キノリル基、2-(4, 6-ジフルオロ)キノリル基、2-(4, 7-ジフルオロ)キノリル基、2-(4, 8-ジフ

ルオロ)キノリル基、2-(5, 6-ジフルオロ)キノリル基、2-(5, 7-ジフルオロ)キノリル基、2-(5, 8-ジフルオロ)キノリル基、2-(6, 7-ジフルオロ)キノリル基、2-(6, 8-ジフルオロ)キノリル基、2-(7, 8-ジフルオロ)キノリル基、2-(3, 4-ジクロロ)キノリル基、2-(3, 5-ジクロロ)キノリル基、2-(3, 6-ジクロロ)キノリル基、2-(3, 7-ジクロロ)キノリル基、2-(3, 8-ジクロロ)キノリル基、2-(4, 5-ジクロロ)キノリル基、2-(4, 6-ジクロロ)キノリル基、2-(4, 7-ジクロロ)キノリル基、2-(4, 8-ジクロロ)キノリル基、2-(5, 6-ジクロロ)キノリル基、2-(5, 7-ジクロロ)キノリル基、2-(5, 8-ジクロロ)キノリル基、2-(6, 7-ジクロロ)キノリル基、2-(6, 8-ジクロロ)キノリル基、2-(7, 8-ジクロロ)キノリル基、2-(3, 4-ジブromo)キノリル基、2-(3, 5-ジブromo)キノリル基、2-(3, 6-ジブromo)キノリル基、2-(3, 7-ジブromo)キノリル基、2-(3, 8-ジブromo)キノリル基、2-(4, 5-ジブromo)キノリル基、2-(4, 6-ジブromo)キノリル基、2-(4, 7-ジブromo)キノリル基、2-(4, 8-ジブromo)キノリル基、2-(5, 6-ジブromo)キノリル基、2-(5, 7-ジブromo)キノリル基、2-(5, 8-ジブromo)キノリル基、2-(6, 7-ジブromo)キノリル基、2-(6, 8-ジブromo)キノリル基、2-(7, 8-ジブromo)キノリル基、3-(4, 5-ジメチル)シンノリニル基、3-(4, 6-ジメチル)シンノリニル基、3-(4, 7-ジメチル)シンノリニル基、3-(4, 8-ジメチル)シンノリニル基、3-(5, 6-ジメチル)シンノリニル基、3-(5, 7-ジメチル)シンノリニル基、3-(5, 8-ジメチル)シンノリニル基、3-(6, 7-ジメチル)シンノリニル基、3-(6, 8-ジメチル)シンノリニル基、3-(7, 8-ジメチル)シンノリニル基等を意味し、好ましくは3-メチル-2-ピリジニル基、4-メチル-2-ピリジニル基、5-メチル-2-ピリジニル基、6-メチル-2-ピリジニル基、3-フルオロ-2-ピリジニル基、4-フルオロ-2-ピリジニル基、5-フルオロ-2-ピリジニル基、6-フルオロ-2-ピリジニル基、2-フルオロ-3-ピリジニル

基、4-フルオロ-3-ピリジニル基、5-フルオロ-3-ピリジニル基、6-フルオロ-3-ピリジニル基等である。

「ヒドロキシアルキル基」とは、ヒドロキシ基を有する炭素数1乃至5のアルキル基を意味し、具体的にはヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシイソプロピル基等であり、好ましくはヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等である。

「アリーロキシアルキル基」とは、アリーロキシ基を有する炭素数1乃至5のアルキル基を意味し、具体的にはフェニロキシメチル基、フェニロキシエチル基、ネイルオキシプロピル基、フェニロキシイソプロピル基、1-ナフチロキシメチル基、1-ナフチロキシエチル基、1-ナフチロキシプロピル基、1-ナフチロキシイソプロピル基、2-ナフチロキシメチル基、2-ナフチロキシエチル基、2-ナフチロキシプロピル基、2-ナフチロキシイソプロピル基、o-ビフェニロキシメチル基、o-ビフェニロキシエチル基、o-ビフェニロキシプロピル基、o-ビフェニロキシイソプロピル基、m-ビフェニロキシメチル基、m-ビフェニロキシエチル基、m-ビフェニロキシプロピル基、m-ビフェニロキシイソプロピル基、p-ビフェニロキシメチル基、p-ビフェニロキシエチル基、p-ビフェニロキシプロピル基、p-ビフェニロキシイソプロピル基等であり、好ましくはフェニロキシメチル基、フェニロキシエチル基である。

「アリールアミノ基」とは、具体的にはフェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、o-ビフェニルアミノ基、m-ビフェニルアミノ基、p-ビフェニルアミノ基等であり、好ましくはフェニルアミノ基である。

「低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいアリールアミノ基」は、前記のごとき「低級アルキル基」及び「ハロゲン原子」から選ばれる1〜3個の置換基で置換されてもよい「アリールアミノ基」を意味し、置換アリール部分の具体的な例は置換アリール基として前記例示のものを参照する。

「アリーロキシ基」とは、具体的にはフェニロキシ基、1-ナフチロキシ基、2-ナフチロキシ基、o-ビフェニロキシ基、m-ビフェニロキシ

基、*p*-ビフェニルオキシ基等であり、好ましくはフェールオキシ基である。

「低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいアリールオキシ基」は、前記のごとき「低級アルキル基」及び「ハロゲン原子」から選ばれる1～3個の置換基で置換されてもよい「アリールオキシ基」を意味し、置換アリール部分の具体的な例は置換アリール基として前記例示のものを参照する。

「 $-(CH_2)_1-O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ で表される基」とは、具体的には $-CH_2-O-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 等であり、好ましくは $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ である。

「製薬上許容しうる塩」とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の各種無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の各種有機酸付加塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の各種アミノ酸との塩等が含まれるが、これらに限定されるものではない。また、一般式〔I〕、

〔3'〕、〔4'〕、〔5'〕、〔8'〕又は〔9'〕で示される化合物は1個、または2個以上の不斉炭素を有することがあり、不斉炭素が1個の場合は、純粋な光学活性体、その任意の割合の混合物、あるいはラセミ体が存在し、また不斉炭素が2個以上場合には、光学的に純粋なジアステレオマー、そのラセミ体、あるいは、それらの組合せ、及び比率が任意の混合物が存在しうる。更に、化合物〔I〕はアミジン部の二重結合の配置によりE体、及びZ体の立体異性体が存在する。更に、化合物〔I〕のアミジン部には、共鳴構造が存在しうる。本発明は、これら全ての異性体の形態を包含する。

化合物〔I〕を医薬製剤として使用する場合、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加

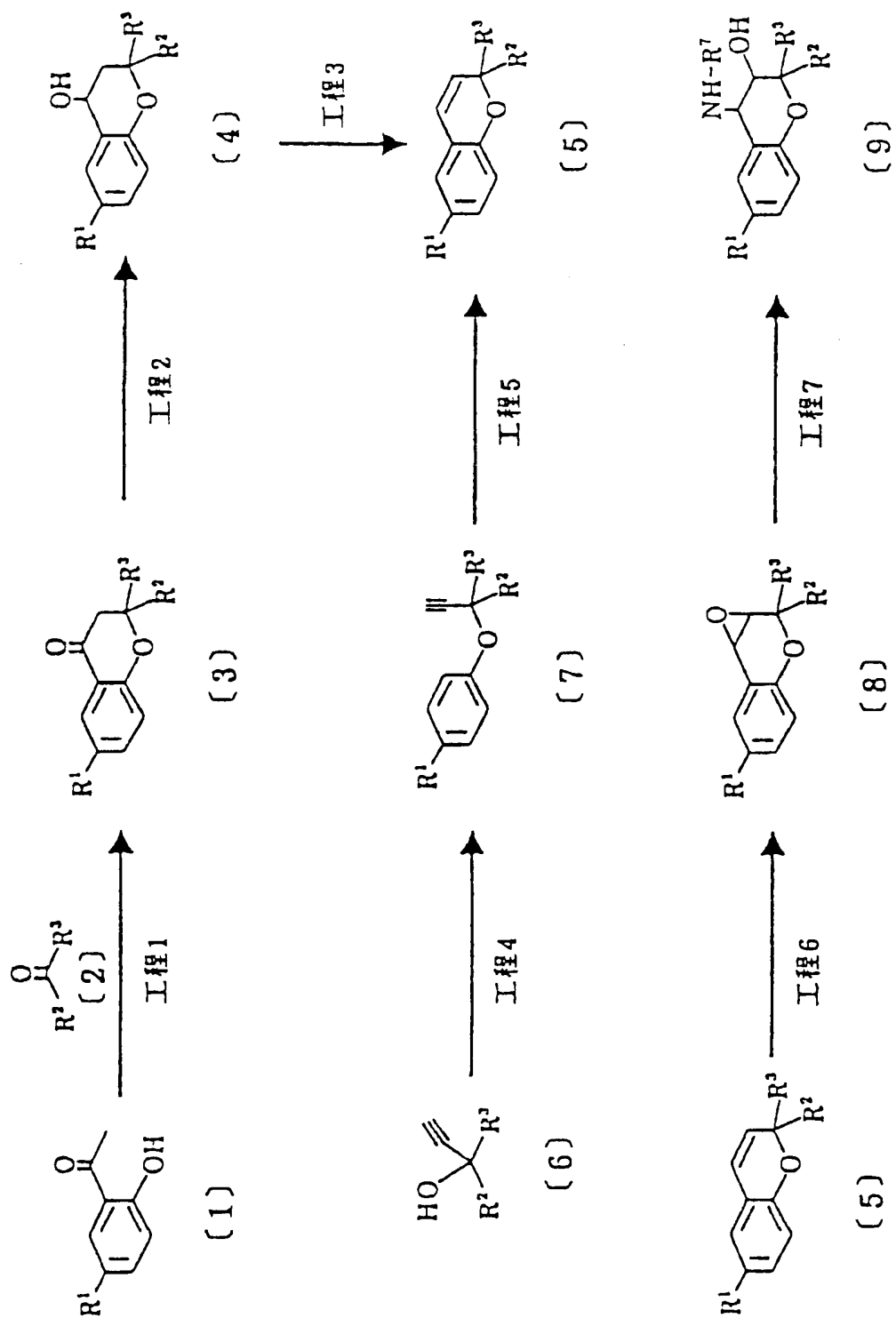
WO 95/02589

剤、具体的には水、植物油、エタノール、ベンジルアルコール又はヒドロキシプロピルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、でんぷん等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビット、結晶セルロース、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、ケイ酸アルミニウム、リン酸カルシウム、ワックス類、ホウ酸、DLロイシン、脂肪酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、デキストリン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、カルナウバロウ、ポリオキシエチレン ポリオキシプロピレン グリコール、カカオ脂、ラウリン酸、レシチン、グリセリン、パラオキシ安息香酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、サリチル酸、ソルビン酸カリウム等と混合して錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口又は非経口的に投与することができる。投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当たり化合物〔I〕を0.001～1000mg特に0.1～100mgを投与するのが好ましい。

次に、これらクロマン化合物の製造方法について述べるが、本発明化合物の製造方法は例示の製造方法に限定されるものではないことは勿論である。

以下、フローを示し、更に詳しく説明する。

製造方法1



一般製法

工程 1

2-ヒドロキシアセトフェノン（化合物〔1〕）（ R^1 は前述の通りである）と化合物〔2〕（ R^2 及び R^3 は前述の通りである）をピロリジン、ピペリジン、モルホリン等の二級アミンの存在下に、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中でディーンースターク（Dean-stark）の装置を用い、遊離する水を除去しながら加熱還流することによって、4-クロマノン（化合物〔3〕）（ R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の通りである）を製造することができる。本反応においては酢酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒を少量添加することによってより好ましい結果を与える場合が多い。また化合物〔2〕と二級アミンから常法によってエナミンを調製し、これと化合物〔1〕を反応させることによって化合物〔3〕を製造することもできる。用いる化合物〔1〕はそれ自体市販のものが多いが、市販でない場合はp-置換フェノールからフリーデル・クラフト反応もしくはフリース転位によってオルト位をアセチル化することによって調製することができる。

工程 2

化合物〔3〕をメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン好ましくはメタノール、エタノール等のアルコール性溶媒中、冷却下乃至室温にて水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより4-クロマノール（化合物〔4〕）（ R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の通りである）を得ることができる。

工程 3

化合物〔4〕をp-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の酸性触媒の存在下にベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中でディーンースターク（Dean-stark）の装置を用い、遊離する水を除去しながら加熱還流することによって、もしくは無水酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホニルクロライド、トリフルオロメタンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド等を用いて化合物〔4〕の水酸基をアセチル基、トリフルオロアセチル基、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等に

活性化し、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビスクロウンデセン等の塩基を用いて、特に好ましくはジアザビスクロウンデセンを用いて脱離せしめることによりクロメン（化合物〔5〕）（ R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の通りである）を製造することができる。

また、化合物〔5〕は以下のようにして製造することもできる。（工程4－工程5）

工程4

化合物〔2〕とリチウムアセチリドもしくはナトリウムアセチリド等のアルカリ金属アセチリドから公知の方法（例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem） 33, 778（1968）、シンセティック コミュニケーション（Synth. Commun.） 18, 131（1988）等に記載される方法）を準用して調製されるプロパルギルアルコール（化合物〔6〕）（ R^2 及び R^3 は前述の通りである）と、p-置換フルオロベンゼンを水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の塩基の存在下に、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等の溶媒中で室温乃至加熱下に、特に好ましくは60℃乃至140℃にて反応させアセチレン誘導体（化合物〔7〕）（ R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の通りである）を製造することができる。また化合物〔6〕の水酸基をアセチルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、もしくは塩素原子、臭素原子等の活性脱離基に変換し、これとp-置換フェノールをベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール性溶媒、もしくはこれらの混合溶媒中、ピリジン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム、苛性ソーダ、重曹、炭酸ソーダ等の塩基の存在下に反応せしめることによっても化合物〔7〕が製造される。

工程5

化合物〔7〕をベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N，N－ジメチルアニリン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、それ自体反応を阻害しない溶媒中、特に好ましくは、ジメチルアニリン、ジメチルスルホキシド中加熱下に、好ましくは100乃至180℃に加熱することにより化合物〔5〕を製造することができる。また、化合物〔5〕には特開平3－66681号公報に記載されるが如くそれ自体公知のものがあり、その場合にはそれに記載される方法に従って製造することができる。

工程6

化合物〔5〕をクロロホルム、塩化メチレンもしくはエーテルのごとき溶媒中、冷却下乃至加熱下に、特に好ましくは氷冷下乃至室温にて、m－クロロ過安息香酸、過酢酸等の酸化剤によって酸化することにより3，4－エポキシクロマン（化合物〔8〕）（R¹、R²及びR³は前述の通りである）を製造することができる。また、化合物〔5〕から化合物〔8〕への変換は複数の工程によって行うこともできる。即ち化合物〔5〕を塩化メチレン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール等の溶媒と水の混合溶媒中、N－ブロモスクシンイミド等によってブロムヒドリン体へ変換し、この化合物から苛性ソーダ等の塩基によって臭化水素を除去し化合物〔8〕を得ることができる。さらに、光学活性な化合物〔8〕の製造についてはジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー（J. Am. Chem. Soc.）1991, 113, 7063.に記載されるがごときMn（III）－サーレン（Salen）錯体等によって化合物〔5〕を立体選択的に酸化することによって製造することができる。

工程7

化合物〔8〕をメタノール、エタノール、テトラヒドロフランもしくはジオキサン等の有機溶媒中、特に好ましくはメタノール、エタノール等のアルコール性溶媒中、冷却下乃至加熱下にアンモニア水又は低級アルキルアミンで開環させ4－アミノ－3－クロマノール（化合物〔9〕）（R¹、R²、R³及びR⁷は前述の通りである）を得ることができる。

工程 8 - i

ヨーロッパ公開特許公報 (EP0388528A)、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーション (Organic Functional group preparations) 2nd, vol. 3, chap. 8, ACADEMIC PRESS, INC.) 等に記載される方法を準用して調製されるイミデート (化合物 [10-1]) (R^6 は前記のとおりであり、 X' は $N-CN$ であり、 R はハロゲン原子、低級アルコキシ基又はメチルチオ基、エチルチオ基等の低級アルキルチオ基を表す) と化合物 [9] をシンセシス (Synthesis), 1978, 673.、シンセシス (Synthesis), 1980, 213.、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 26, 412 (1961). 等の開示される方法に準じて反応させ化合物 [I a] を合成することができる。即ち、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、トリエチルアミン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール性溶媒、もしくはこれらの混合溶媒中、特に好ましくはメタノール、エタノール等のアルコール性溶媒中、室温乃至加熱下に、特に好ましくは室温乃至 $80^{\circ}C$ にて反応させ化合物 [I a] を得ることができる。

工程 8 - ii

化合物 [I a] は、アミド体 (化合物 [10-2]) (R^6 は前記のとおりであり、 X'' は酸素原子又はイオウ原子であり、 R は前記のとおりである) をピリジン、ルチジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下乃至非存在下に、クロロホルム、塩化メチレン等の溶媒中又は溶媒を用いずに、エステル、酸ハライド又は酸無水物と化合物 [9] を氷冷下乃至加温下にて反応させることにより得ることができる。

工程 8 - iii

化合物 [I a] は、チオウレア化合物 [10-3] (R^6 は低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいアリール基である) と化合物 [9] をジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はジクロロメタン等の有機溶媒中、カルボジイミド好ましくは 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル)

— 3 — エチルカルボジミドの存在下で反応させて得ることができる。

工程 8 - iv

化合物 [I a] は、イソシアネート（化合物 [10-4]）（ R^6 及び X'' は前記のとおりである）と化合物 [9] をメタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン又はジオキサン等の有機溶媒中、特に好ましくはメタノール、エタノール等のアルコール類中、室温乃至加温下にて反応させて得ることができる。

工程 9

化合物 [I b] は化合物 [I a] からジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 1990, 33, 2667. に示された方法を準用して、もしくは p -トルエンスルホン酸等の酸性触媒の存在下にベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中でのDean-Starkの装置を用いた通常脱水法によって、もしくは3-位の水酸基をメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル等によって活性化し、塩基性条件下に脱離せしめることによって合成することができる。

工程 10

化合物 [I c]（ R^8 はアルカノイルオキシ基又はホルミルオキシ基である）は化合物 [I a] の水酸基を通常用いる方法によってアルカノイル化又はホルミル化することによって製造することができる。即ち、化合物 [I a] のアルカノイル化はピリジン、ルチジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下にクロロホルム、塩化メチレン等の溶媒中で、又は溶媒を用いずに、酸クロライド又は酸無水物と化合物 [I a] を氷冷下乃至室温にて反応させることにより達成することができる。また、化合物 [I a] のホルミル化は塩化メチレン、クロロホルム等のそれ自体反応を阻害しない溶媒中、還流下にギ酸及び無水酢酸で処理することにより達成することができる。

工程 11

R^7 が水素原子である4-アミノクロマン（化合物 [11]）（ R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の通りである）は化合物 [4] から特開平2-134357号公報に記載される方法を準用し、もしくはこれの変法を用いて合成される。即ち、化

合物〔４〕の水酸基をメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、もしくは塩素原子、臭素原子等の活性脱離基に変換し、これとアジ化ナトリウムを反応させ、さらに亜鉛末、鉄粉等で還元することにより製造される。

R^7 が低級アルキル基である化合物〔１１〕（ R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の通りである）は R^7 が水素原子である化合物〔１１〕と低級アルキル基に対応するアルデヒドを、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール等のそれ自体反応を阻害しない溶媒中で反応させることによりイミンを生成せしめ、これを還元することにより製造することによる。還元はパラジウム触媒、ニッケル触媒、白金触媒等の存在下、好ましくはパラジウム炭素を触媒に用いて 1～10 気圧、好ましくは 1～3 気圧で酢酸、塩酸等の酸の存在下又は非存在下にそれ自体反応を阻害しない溶媒中好ましくはメタノール、エタノールのごときアルコール性溶媒中で行うことができる。また、イミンの還元はハイドライド系還元剤、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いてメタノール、エタノールのようなアルコール性溶媒中、テトラヒドロフランのような非プロトン性溶媒中、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸の存在下もしくは非存在下に冷却乃至加温下に行うこともできる。

工程 12

化合物〔Ｉｄ〕（ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及び R^7 は前述の通りである）は、化合物〔１１〕と化合物〔１０－ｉ〕乃至化合物〔１０－iv〕を反応させることにより製造される。本反応は基本的には化合物〔９〕から化合物〔Ｉａ〕への反応と同じであり工程 8 に示した各反応を適応することができる。

以下に実施例を挙げて、本発明を更に具体的に示す。

実施例 1

i) 特開平 3-66681 号公報に記載される 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-3, 4-エポキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピランのジアステレオマー混合物 3.253 g を、エタノール 50 ml に溶解し氷冷下に 28% アンモニア水溶液 50 ml を加えた。室温にて 4 日間攪拌した後に溶媒

を減圧留去し *t*-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-*r*-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピランのジアステレオマー混合物を 3.5 g 得た。

ii) *t*-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-*r*-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピランのジアステレオマー混合物 2 g をジオキサン 8 ml-水 6 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 440 mg 加え氷冷攪拌下にカルボベンゾキシクロライド 2.2 ml を加えた。室温にて 4 時間攪拌した後に、反応液に酢酸エチルを加え重曹水、食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝3：7）で精製分離することによって低極性の *t*-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-*c*-3-ヒドロキシ-*r*-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン（A 異性体）1.07 g、および高極性の *c*-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-*t*-3-ヒドロキシ-*r*-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン（B 異性体）1.13 g を得た。

A 異性体

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 1.55(s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.5-3.7(4H), 4.9-5.1(2H), 5.21(2H), 6.87(d, 1H), 7.3-7.5(7H), 7.58(d, 1H).

B 異性体

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 1.22(s, 3H), 3.4-3.8(3H), 3.42(s, 3H), 4.01(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.86(t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 5.1-5.3(3H), 6.88(d, 1H), 7.3-7.6(7H).

iii) *t*-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-*c*-3-ヒドロキシ-*r*-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン（A 異性体）1.05 g をメタノール 15 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 105 mg を加え、常温常圧の水素雰囲気下に 4 時間攪拌した。触媒を濾別し溶媒を減圧留去することによって *t*-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-

ージヒドロ-*c*-3-ヒドロキシ-*r*-2-メトキシメチル-2-メチル-2*H*-1-ベンゾピラン (A異性体) 670 mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 1.60(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.37(d, 1H), 3.52(d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 3.63(d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 3.84(d, 1H), 6.85(d, 1H), 7.43(1H), 7.86(1H).

同様にして*c*-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-*t*-3-ヒドロキシ-*r*-2-メトキシメチル-2-メチル-2*H*-1-ベンゾピラン (B異性体) 1.13 gから*c*-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-*t*-3-ヒドロキシ-*r*-2-メトキシメチル-2-メチル-2*H*-1-ベンゾピラン (B異性体) 690 mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 1.22(s, 3H), 3.47(s, 3H), 3.6-3.8(4H), 6.87(d, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.84(d, 1H).

実施例 2

メチル *N*-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート 508 mg 及び実施例 1-i) で得られた*t*-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-*r*-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2-メチル-2*H*-1-ベンゾピランの異性体混合物 804 mg をメタノール 1 ml に加え室温にて3日間攪拌した。析出する沈澱物を濾取し、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1-9 : 1) で精製分離することによって低極性の*N'*-シアノ-*N*-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-*c*-3-ヒドロキシ-*r*-2-メトキシメチル-2-メチル-2*H*-1-ベンゾピラン-*t*-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミジン (A異性体) メタノール付加体 64 mg、および高極性の*N'*-シアノ-*N*-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-*t*-3-ヒドロキシ-*r*-2-メトキシメチル-2-メチル-2*H*-1-ベンゾピラン-*c*-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミジン (B異性体) メタノール付加体 72 mg を得た。

A異性体

融点 216.1-217.2°C

^1H NMR(DMSO- d_6 /ppm) δ 1.40(s, 3H), 3.16(d, $J=5.3\text{Hz}$, 3H メタノール),
3.21(s, 3H), 3.48(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 3.68(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H),
3.84(dd, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.10(q, $J=5.3\text{Hz}$, 1H メタノール), 5.33(t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H),
6.21(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.97(d, 1H), 7.6-7.7(2H), 7.81(s, 1H),
8.21(dd, 1H), 8.79(dd, 1H), 8.95(d, 1H), 9.55(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H).

B異性体

融点 235.3 - 236.1 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR(DMSO- d_6 /ppm) δ 1.17(s, 3H), 3.16(d, $J=5.3\text{Hz}$, 3H メタノール),
3.34(s, 3H), 3.47(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 3.63(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H),
4.1-4.2(1H + 1H メタノール), 5.26(t, 1H), 6.11(d, 1H), 6.98(d, 1H),
7.6-7.7(2H), 7.83(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.80(d, 1H), 9.00(s, 1H),
9.61(d, 1H).

実施例 3

実施例 1-iii) で得られた t-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-
-c-3-ヒドロキシー-r-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベン
ゾピラン (A異性体) 203mg 及びメチル N-シアノ-4-フルオロベンズ
イミデート 157mg にメタノール 0.5ml を加え、室温にて 5 日間攪拌した
後に溶媒を減圧留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(クロロホルム:メタノール=97:3) に付し、さらにメタノールから結晶せ
しめ N'-シアノ-N-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-c-3-ヒドロキシー-r-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-t-4-イ
ル)-4-フルオロベンザミジン (A異性体) 189mg を得た。

融点: 140 - 169 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR(DMSO- d_6 /ppm) δ 1.39(s, 3H), 3.20(s, 3H), 3.48(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H),
3.66(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 3.84(dd, 1H), 5.30(t, 1H), 6.18(d, 1H),
6.97(d, 1H), 7.45(t, 2H), 7.63(d, 1H), 7.72(s, 1H), 7.85(dd, 2H),
9.37(d, 1H).

同様にして c-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-t-3-ヒドロキ

シー r -2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン (B異性体)
206mg及びメチル N-シアノ-4-フルオロベンズイミデート157mg
からN'-シアノ-N-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-
2H-1-ベンゾピラン-4-イル)-4-フルオロベンザミジン (B異性体) 248mgを得た。

融点: 250.4-251.0℃

^1H NMR(DMSO- d_6 /ppm) δ 1.16(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.47(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H),
3.62(d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 4.1-4.2(1H), 5.24(t, 1H), 6.07(d, 1H),
6.98(d, 1H), 7.45(t, 2H), 7.64(dd, 1H), 7.72(s, 1H), 7.90(dd, 2H),
9.43(d, 1H).

実施例 4

5-シアノ-2-ヒドロキシアセトフェノン13.57gをトルエン120ml
に溶解し、ピロリジン6ml、1, 3-ジメトキシ-2-プロパノン15ml加
え1時間還流した。冷却後反応液を酢酸エチルにて希釈し、希塩酸、重曹水、食
塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られる残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:8) で精
製することによって6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-
2H-1-ベンゾピラン-4-オン13.0gを得た。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 2.95(s, 2H), 3.35(s, 6H), 3.55(d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H),
3.60(d, $J=10.3\text{Hz}$, 2), 7.07(d, 1H), 7.68(1H), 8.14(1H).

実施例 5

6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-
ベンゾピラン-4-オン12.1gをメタノール150mlに溶解させ、氷冷攪
拌下に水素化ホウ素ナトリウム1.96gを少しずつ加えた。1.5時間攪拌し
た後に濃縮し、残渣に氷と酢酸エチルを加え水、希塩酸、重曹水、食塩水で順次
洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することによって6-シアノ
-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン
-4-オール11.5gを得た。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 2.12(dd, $J=5.3\text{Hz}$, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 2.33(d, $J=5.6\text{Hz}$, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 3.36(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.4-3.7(4H), 4.77(m, 1H), 6.92(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.72(d, 1H).

実施例 6

6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-オール 6.5 g をトルエン 60 ml に溶解し p-トルエンスルホン酸 0.6 g を加え遊離する水を留去しながら 1 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え水、重曹水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=15:85)に付し 6-シアノ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 4.91 g を得た。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 3.39(s, 6H), 3.55(d, $J=10.2\text{Hz}$, 2), 3.60(d, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 5.76(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 6.49(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 6.87(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.39(dd, 1H).

実施例 7

6-シアノ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 4.3 g を塩化メチレン 50 ml に溶解し、氷冷下に m-クロロ過安息香酸 4.75 g を加え室温にて攪拌した。m-クロロ過安息香酸を 1 時間後に 2.2 g、18 時間後に 1.5 g 追加し、21 時間後にクロロホルムを加え、1N 苛性ソーダ水、重曹水、食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:8)で精製することによって 6-シアノ-3, 4-エポキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 4.05 g を得た。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 3.27(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.57(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 3.70(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 3.71(s, 1H), 3.82(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.94(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.65(d, 1H).

実施例 8

6-シアノ-3, 4-エポキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメ

チル) - 2H-1-ベンゾピラン 3.04 g をエタノール 25 ml に溶解し、氷冷下に 28% アンモニア水溶液 25 ml を加え室温にて攪拌した。24 時間後にアンモニア水溶液 10 ml を加え、さらに 15 時間攪拌した後に濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) で精製することによってトランス-4-アミノ-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン 2.87 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.33(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.6-3.9(6H), 6.91(d, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.92(d, 1H).

実施例 9

トランス-4-アミノ-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン 555 mg 及びエチル N-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート 524 mg から実施例 2 と同様の反応操作によって N'-シアノ-N-[トランス-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン 577 mg を得た。

融点 : 239°C < 分解

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6/\text{ppm}) \delta$ 3.20(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.5-3.8(4H), 4.19(d, 1H), 5.36(t, 1H), 6.3(1H), 6.98(d, 1H), 7.6-7.7(2H), 7.78(s, 1H), 8.25(1H), 8.79(dd, 1H), 8.99(d, 1H), 8.54(d, 1H).

実施例 10

実施例 5 で得られた 6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-オール 1.7 g を塩化メチレン 50 ml に溶解し氷冷攪拌下にトリエチルアミン 1.7 ml 及び塩化メタンスルホン 1 ml を加え室温にて 1 日間攪拌した。反応液を水、重曹水、食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去することによって 1.9 g の油状物を得た。

得られた油状物 1.8 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、氷冷攪拌下にアジ化ナトリウム 0.41 g を加え室温にて 1 日間攪拌した。反応液を水に

注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出し、洗浄乾燥後、溶媒を減圧留去することによって1.79 gの油状物を得た。

得られた油状物1.68 gをアセトン15 mlに溶解し氷冷下に濃塩酸1.2 ml及び亜鉛粉末1 gを加え室温にて2時間攪拌した。固体を濾別し、濃縮して得られる残渣を1規定塩酸水溶液に溶解し、酢酸エチルで洗浄後、水層を重曹で塩基性にし酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝97：3）に付し4-アミノ-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ（メトキシメチル）-2H-1-ベンゾピラン853 mgを得た。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 1.73(dd, $J=11.1\text{Hz}$, 13.6Hz, 1H), 2.31(dd, $J=5.8\text{Hz}$, 13.6Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 3.40(d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.43(s, 3H), 3.49(d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.56(s, 2H), 4.03(dd, $J=5.8\text{Hz}$, 11.1Hz, 1H), 6.90(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.87(d, 1H).

実施例 1 1

4-アミノ-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ（メトキシメチル）-2H-1-ベンゾピラン246 mg及びメチル N-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート253 mgから実施例3と同様の反応操作によってN'-シアノ-N-[6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ（メトキシメチル）-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン259 mgを得た。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 2.29(dd, $J=4.4\text{Hz}$, 14.8Hz, 1H), 2.43(dd, $J=6.0\text{Hz}$, 14.8Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 3.40(s, 3H), 3.4-3.5(2H), 3.67(s, 2H), 5.48(dd, 1H), 6.98(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.4-7.5(2H), 7.80(d, 1H), 8.1-8.2(2H), 8.7-8.8(2H).

実施例 1 2

特開平3-66681号公報に記載される方法に従って調製した6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-4-オールの異性体混合物4.3 gから実施例10と同様にして4-アミノ-

6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピランの異性体混合物 2.7 g を得た。この異性体混合物 2.4 g をジオキサン 20 ml-水 1 ml の混合溶媒に溶かし、氷冷攪拌下に二炭酸ジ-tert-ブチル 2.3 g を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=15：85-20：80）にて分離精製して 4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピランの低極性異性体（A 異性体）0.67 g および高極性異性体（B 異性体）0.66 g を得た。

この A 異性体 620 mg をジオキサン 4 ml に溶解し、ここへ 4 規定塩酸（ジオキサン溶液）5 ml を加え室温にて 15 時間攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣を 1 規定塩酸水溶液に溶解し、酢酸エチルにて洗浄した。1 規定苛性ソーダ水溶液によって塩基性にした水層から生成物を酢酸エチルによって抽出し、乾燥濃縮して、4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン（A 異性体）420 mg を結晶として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 1.44(s, 3H), 1.56(br, 2H), 1.58(dd, $J=11.2\text{Hz}$, 13.5Hz, 1H), 2.39(dd, $J=5.9\text{Hz}$, 13.5Hz, 1H), 3.31(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.34(s, 3H), 3.39(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.00(dd, $J=5.9\text{Hz}$, 11.2Hz, 1H), 6.84(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.86(1H).

同様にして 4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピランの高極性異性体（B 異性体）620 mg から油状の 4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン（B 異性体）374 mg を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 1.30(s, 3H), 1.64(br, 2H), 1.84(dd, $J=11.4\text{Hz}$, 13.3Hz, 1H), 2.07(dd, $J=5.9\text{Hz}$, 13.3Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 3.43(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.50(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.05(dd, $J=5.9\text{Hz}$, 11.4Hz, 1H).

6.86(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.87(1H).

実施例 1 3

4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン (A異性体) 320mg 及びエチル N-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート 320mg をエタノール 0.5ml に加え室温にて5日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、10%クエン酸、重曹水、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、さらにメタノールから結晶化せしめN'-シアノ-N-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミジン (A異性体) 154mg を得た。

融点: 205.3-206.7°C

^1H NMR(CDCl₃/ppm) δ 1.48(s, 3H), 1.89(dd, 1H), 2.66(dd, 1H), 3.39(s, 3H), 3.44(d, J=9.9Hz, 1H), 3.49(d, J=9.9Hz, 1H), 5.55(dd, 1H), 6.74(d, 1H), 6.93(d, 1H), 7.4-7.6(3H), 8.11(1H), 8.7-8.8(2H).

同様にして4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン (B異性体) 295mg 及びエチル N-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート 300mg からN'-シアノ-N-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミジン (B異性体) 246mg を得た。

^1H NMR(CDCl₃/ppm) δ 1.40(s, 3H), 2.31(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.52(d, J=10.5Hz, 1H), 3.58(d, J=10.5Hz, 1H), 5.50(dd, 1H), 6.94(d, 1H), 7.4-7.5(2H), 7.74(d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.12(1H), 8.7-8.8(2H).

実施例 1 4

実施例 6 で得られる6-シアノ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 468mg を0.05Mのリン酸緩衝液および1Mの苛性ソーダ水溶液によってpH=11.5に調整した0.5Mの次亜塩素酸ナトリウム水溶液

8 ml に加え、ここに氷冷下にジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 1991, 113, 7063. に化合物 5 として記載される Mn (III)-サーレン (salen) (R, R) 錯体 25.5 mg の塩化メチレン 2 ml 溶液を加えた。氷冷下に 17 時間攪拌した後に塩化メチレンで抽出し (3 回)、乾燥濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) に付し、実施例 7 記載化合物のエナンチオマーである (3R, 4R)-6-シアノ-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン (89% ee) 398 mg を得た。同様にして 451 mg の 6-シアノ-2,2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピランを Mn (III)-サーレン (salen) (S, S) 錯体を触媒に用いて酸化することにより、370 mg の (3S, 4S)-6-シアノ-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン (94% ee) を得た。

実施例 15

実施例 14 で得られる 6-シアノ-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピランの (3R, 4R)-体 366 mg および (3S, 4S)-体 355 mg を実施例 8 と同様の反応操作に処することにより実施例 8 記載化合物のエナンチオマーである 4-アミノ-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピランの (3R, 4S)-体 346 mg および (3S, 4R)-体 278 mg を得た。

実施例 16

(3R, 4S)-4-アミノ-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン 320 mg およびメチル N-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート 281 mg にメタノール 0.3 ml を加え、室温にて 1 日間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=97:3) に付し N'-シアノ-N-[(3R, 4S)-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-

2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン 3.84 mgを得た。

$[\alpha]_D^{25} = +131.7^\circ$ (c=1.01; メタノール)

同様にして(3S, 4R)-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン 2.78 mg およびメチル N-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート 2.46 mg から N'-シアノ-N-[(3S, 4R)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン 3.48 mgを得た。

$[\alpha]_D^{25} = -139.6^\circ$ (c=1.01; メタノール)

実施例 17

5-ブロモ-2-ヒドロキシアセトフェノン 7.0 g および 1, 3-ジメトキシアセトン 5.0 g を 70 ml のトルエンに溶解し、ここへ 2.7 ml のピロリジンを加え、遊離する水を除去しながら 1 時間加熱還流した。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し 1 N 塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄し、乾燥濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:9)にて精製して 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-オン 4.8 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 2.89(s, 2H), 3.36(s, 6H), 3.56(s, 4H), 6.89(d, J=8.8Hz, 1H), 7.53(dd, J=2.6Hz, 8.8Hz, 1H), 7.94(d, J=2.6Hz, 1H).

実施例 18

6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-オン 5.05 g を 50 ml のメタノールに溶解し、氷冷撹拌下に 0.67 g の水素化ホウ素ナトリウムを少量ずつ加え 1.5 時間撹拌した。溶媒を留去して得られる残渣に酢酸エチルを加え 1 N 塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧留去して油状の 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-オール 5.35 g を得た。

^1H NMR(CDCl_3/ppm) δ 2.07(dd, $J=5.4\text{Hz}$, 14.4Hz , 1H), 2.28(dd, $J=5.4\text{Hz}$, 14.4Hz , 1H), 3.30(d, 1H), 3.36(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.42(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.48(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.58(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.62(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.74(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.76(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.51(d, 1H).

実施例 19

6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-オール 5.05 g および p-トルエンスルホン酸 0.55 g を 50 ml のベンゼンに加え、遊離する水を除去しながら 1.5 時間加熱還流した。冷却後、反応液を濃縮し残渣に酢酸エチルを加え重曹水、食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去し油状の 6-ブロモ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 4.4 g を得た。

^1H NMR(CDCl_3/ppm) δ 3.39(s, 6H), 3.53(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 3.60(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 5.70(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.44(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.72(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.27(d, 1H).

実施例 20

6-ブロモ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 3.45 g をジメチルスルホキシド 10 ml - 水 0.6 ml の混合溶媒に溶解し氷冷下に N-ブロモスクシンイミド 4.43 g を加えた。室温で 1.5 時間攪拌した後に反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルにて抽出し、乾燥濃縮して 4.9 g の油状物を得た。この油状物を 25 ml のジオキサンに溶解し 2 規定苛性ソーダ水溶液 2 ml を加え室温にて攪拌した。19 時間後苛性ソーダ水溶液 2 ml を追加し、さらに 8 時間攪拌した後に溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し油状の 6-ブロモ-3, 4-エポキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 3.4 g を得た。

^1H NMR(CDCl_3/ppm) δ 3.29(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.5-3.9(6H), 6.74(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.46(d, 1H).

実施例 21

6-ブロモ-3, 4-エポキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン2. 4 gをエタノール25 mlに溶解し、氷冷下に28%アンモニア水溶液25 mlを加え室温にて攪拌した。3日間攪拌した後に濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=98:2)で精製することによって結晶としてトランス-4-アミノ-6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン2. 23 gを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.34(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.6-3.9(6H), 6.74(d, 1H), 7.24(ddd, 1H), 7.68(dd, 1H).

実施例 2 2

トランス-4-アミノ-6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン304 mg及びメチルN-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート230 mgを実施例3と同様の反応操作に処しN-[トランス-6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-N'-シアノ-3-ピリジンカルボキサミジン270 mgを得た。

融点: 168.4-169.2°C

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.36(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.6-3.8(3H), 3.85(d, 1H), 4.01(d, 1H), 4.22(t, 1H), 5.53(t, 1H), 6.78(d, 1H), 7.3-7.5(4H), 8.14(1H), 8.70(dd, 1H), 8.80(d, 1H).

実施例 2 3

2-ヒドロキシ-5-ニトロアセトフェノン5.5 gおよび1, 3-ジメトキシアセトン6.0 gを63 mlのベンゼンに溶解し、ここへ2.8 mlのピロリジンを加え、遊離する水を除去しながら3時間加熱還流した。冷却後、反応液を2N塩酸で洗浄し水槽を酢酸エチルで抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、乾燥濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)にて精製して3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン4.4 gを得た。

^1H NMR(CDCl_3/ppm) δ 2.97(s, 2H), 3.35(s, 6H), 3.56(d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 3.62(d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 7.09(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.03(dd, $J=2.8\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 8.72(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 2 4

3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オール 5.0 g を 50 ml のメタノールに溶解し、氷冷撹拌下に 1.0 g の水素化ホウ素ナトリウムを少量ずつ加えた。1 夜間撹拌した後、溶媒を留去し、残渣に希塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。乾燥濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=98:2)にて精製し油状の 3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オール 5.0 g を得た。

^1H NMR(CDCl_3/ppm) δ 2.15(dd, $J=5.5\text{Hz}$, 14.5Hz, 1H), 2.37(dd, $J=5.5\text{Hz}$, 14.5Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 3.40(s, 3H), 3.45-3.7(m, 4H), 4.83(m, 1H), 6.94(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.06(dd, $J=2.9\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 8.35(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H).

実施例 2 5

3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オール 5.0 g および p-トルエンスルホン酸 260 mg を 70 ml のベンゼンに加え、遊離する水を除去しながら 8 時間加熱還流した。冷却後、反応液を重曹水で洗浄し水槽を酢酸エチルで抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、乾燥濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製して黄色結晶状の 2, 2-ジ(メトキシメチル)-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン 4.4 g を得た。

^1H NMR(CDCl_3/ppm) δ 3.39(s, 6H), 3.56dd, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 3.61(d, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 5.81(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 6.55(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 6.88(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.88(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.02(dd, $J=2.7\text{Hz}$, 8.9Hz, 1H).

実施例 2 6

2, 2-ジ(メトキシメチル)-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン 4.1 g を実施例 1 4 に記載した Mn(III)-サーレン(salen)(S, S)錯体

250 mg を触媒に用いて同様の反応操作に処し 2.6 g の (3 S, 4 S) - 3, 4 - エポキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン (96% ee) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.26(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.58(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 3.71(s, 2H), 3.74(d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 3.84(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.01(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.92(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.13(dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz , 1H), 8.29(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H).

実施例 27

(3 S, 4 S) - 3, 4 - エポキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 3.1 g をエタノール 60 ml に溶解し、氷冷下に 28% アンモニア水溶液 60 ml を加え室温にて攪拌した。16 時間後に反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 97 : 3) で精製することによって (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 2.5 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.33(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.65-4.00(6H), 6.92(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.04(dd, $J=2.8\text{Hz}$, 9.0Hz , 1H), 8.49(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 28

(3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 370 mg およびメチル N - シアノ - 3 - ピリジンカルボキシミデート 302 mg にメタノール 0.4 ml を加え、室温にて 1 日間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2) に付し N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 3 - ピリジンカルボキサミジン 399 mg を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -145.0^\circ$ ($c = 0.99$; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.37(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.7-3.9(4H), 4.32(d,

J=8.5Hz, 1H), 5.60(t, J=8.5Hz, 1H), 6.99(d, J=9.0Hz, 1H), 7.45(m, 1H),
7.95-8.15(m, 4H), 8.62(d, J=4.5Hz, 1H), 8.76(s, 1H).

実施例 2 9

実施例 2 8 と同様にして (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 3 0 3 m g およびメチル N - シアノ - 2 - ピリジンカルボキシミデート 2 0 7 m g から N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 2 - ピリジンカルボキサミジン 3 5 8 m g を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -148.7^\circ$ (c = 1.00; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.42(s, 3H), 3.45(s, 3H), 3.7-3.9(5H), 4.31(dd, 1H),
6.0(br, 1H), 7.02(d, 1H), 7.55(m, 1H), 7.98(dt, 1H), 8.1-8.2(2H),
8.6(d, 1H), 8.7-8.9(2H).

実施例 3 0

実施例 2 8 と同様にして (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 3 0 1 m g およびエチル N - シアノアセトイミデート 1 5 2 m g から N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - アセタミジン 2 3 3 m g を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -219.2^\circ$ (c = 1.01; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 2.47(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.6-3.9(4H),
3.94(d, J=6.4Hz, 1H), 4.18(dd, 1H), 5.45(t, 1H), 6.96(d, 1H),
7.16(d, 1H), 8.0-8.1(2H).

実施例 3 1

実施例 2 8 と同様にして (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 3 1 0 m g およびエチル N - シアノ - 3 - フルオロベンズイミデート 255

mg から N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ
(メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン -
4 - イル] - 3 - フルオロベンザミジン 284 mg を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -149.0^\circ$ (c = 1.00; メタノール)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃/ppm) δ 3.33(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.6-3.9(4H), 4.12(d,
J=6.6Hz, 1H), 4.26(dd, J=6.6Hz, 8.3Hz, 1H), 5.59(t, J=8.3Hz, 1H),
6.96(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.29(m, 1H), 7.38(dt, 1H), 7.5-7.6(2H),
8.07(dd, 1H), 8.15(dd, 1H).

実施例 3 2

実施例 28 と同様にして (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2,
2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピ
ラン 339 mg およびメチル N - シアノ - 2 - チオフェンカルボキシミデート
278 mg から N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2,
2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピ
ラン - 4 - イル] - 2 - チオフェンカルボキサミジン 308 mg を得た。

融点: 213.7 - 214.3°C

$[\alpha]_D^{25} = -162.0^\circ$ (c = 0.5; メタノール)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆/ppm) δ 3.19(s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.45-3.80(4H), 4.31(1H),
5.46(1H), 6.16(d, J=5.8Hz, 1H), 7.06(d, J=9.0Hz, 1H), 7.32(1H),
7.90-8.15(4H), 9.38(d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 3 3

実施例 16 と同様にして (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 -
ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾ
ピラン 310 mg 及びエチル N - シアノアセトイミデート 182 mg から N'
- シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ
(メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] -
アセタミジン 263 mg を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -208.8^\circ$ (c = 1.02; メタノール)

^1H NMR(DMSO- d_6 /ppm) δ 2.32(s, 3H), 3.17(s, 3H), 3.31(s, 3H), 3.48(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.56(dd, 2H), 3.65(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 4.05(dd, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.12(t, 1H), 5.93(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.98(d, 1H), 7.6-7.7(m, 2H), 9.06(d, 1H).

実施例 3 4

実施例 1 6 と同様にして (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 330 mg 及びメチル N - シアノ - 2 - ピリジンカルボキシミデート 220 mg から N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 2 - ピリジンカルボキサミジン 383 mg を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -148.7^\circ$ ($c = 1.01$; メタノール)

^1H NMR(DMSO- d_6 /ppm) δ 3.20(s, 3H), 3.31(s, 3H), 3.5-3.7(m, 3H), 3.73(d, 1H), 4.29(dd, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 5.44(br, 1H), 6.07(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.01(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.6-7.7(m, 2H), 8.1-8.2(m, 2H), 8.77(d, 1H), 9.62(d, 1H).

実施例 3 5

実施例 1 6 と同様にして (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 300 mg 及びメチル N - シアノ - 4 - ピリジンカルボキシミデート 260 mg から N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 4 - ピリジンカルボキサミジン 346 mg を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -138.7^\circ$ ($c = 0.99$; メタノール)

^1H NMR(DMSO- d_6 /ppm) δ 3.20(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.52(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.60(dd, $J=10.8\text{Hz}$, 18.6Hz, 2H), 3.73(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 4.19(dd, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 5.35(t, 1H), 6.22(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.01(d, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.7-7.8(m, 3H), 8.8-8.9(m, 2H), 9.59(d, 1H).

実施例 3 6

実施例 1 6 と同様にして (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 2 6 4 m g 及びエチル N - シアノベンゼンカルボキシミデート 2 4 2 m g から N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - ベンザミジン 2 5 2 m g を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -144.0^\circ$ (c = 1.03 ; メタノール)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 /ppm) δ 3.20(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.53(d, J=10.8Hz, 1H), 3.61(dd, J=10.8Hz, 17.1Hz, 2H), 3.71(d, J=10.8Hz, 1H), 4.23(dd, J=6.0Hz, 1H), 5.34(t, 1H), 6.16(d, J=6.0Hz, 1H), 7.00(d, 1H), 7.5-7.6(m, 5H), 7.8-7.9(m, 2H), 9.35(d, 1H).

実施例 3 7

メチル N - シアノ - 2 - チオフェンカルボキシミデート 3 7 0 m g 及び、(3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 4 8 0 m g を、実施例 16 と同様の反応操作に処すことにより N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 2 - チオフェンカルボキサミジン 2 1 0 m g を得る。

$[\alpha]_D^{25} = -146.4^\circ$ (c = 0.50 ; メタノール)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$ /ppm) δ 3.39(s, 6H), 3.65-3.80(3H), 3.86(d, J=11.0Hz, 1H), 4.05(1H), 4.27(1H), 5.55(1H), 6.95(d, J=8.6Hz, 1H), 7.15-7.25(m, 2H), 7.46(d, J=8.6Hz, 1H), 7.55(1H), 7.62(1H), 8.02(1H).

実施例 3 8

エチル N - シアノ - 2 - フルオロベンズイミデート 7 7 0 m g 及び、(3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 4 8 0 m g を実施例 1 6 と同

様の反応操作に処すことにより、N'-シアノ-N-[(3S, 4R)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-2-フルオロベンザミジン181mgを得る。

$[\alpha]_D^{25} = -121.0^\circ$ (c=0.50; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.29(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.55-3.80(m, 4H), 3.96(d, J=6.7Hz, 1H), 4.16(1H), 5.59(1H), 6.93(d, J=8.6Hz, 1H), 7.1-7.4(m, 3H), 7.45(dd, J=1.8Hz, 8.6Hz, 1H), 7.5-7.7(m, 3H).

実施例 39

エチル N-シアノ-3-フルオロベンズイミデート410mg及び、(3S, 4R)-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン400mgを実施例16と同様の反応操作に処すことにより、N'-シアノ-N-[(3S, 4R)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-フルオロベンズアミジン428mgを得る。

$[\alpha]_D^{25} = -127.8^\circ$ (c=1.00; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.31(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.63(d, J=11.1Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.79(d, J=11.1Hz, 1H), 4.05(1H), 4.22(1H), 5.53(1H), 6.94(d, J=8.6Hz, 1H), 7.18(d, J=8.6Hz, 1H), 7.25-7.35(m, 1H) 7.38(d, J=8.6Hz, d), 7.4-7.6(m, 4H).

実施例 40

メチル N-シアノ-3-キノリンカルボキシイミデート355mg及び、(3S, 4R)-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン350mgを実施例16と同様の反応操作に処すことにより、N'-シアノ-N-[(3S, 4R)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-キノリンカルボキサミジン444

mgを得る。

$[\alpha]_D^{25} = -87.0^\circ$ ($c = 1.01$; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.31(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.6-3.9(m, 4H), 4.34(1H), 4.59(1H), 5.58(1H), 6.90(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.38(1H), 7.50-7.65(m, 2H), 7.73(1H), 7.79(2H), 8.50(1H), 8.97(1H).

実施例 4 1

エチル N-シアノ-2-ナフタレンカルボキシイミデート 385 mg 及び、(3S, 4R)-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン 300 mg を実施例 16 と同様の反応操作に処すことにより、N'-シアノ-N-[(3S, 4R)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-2-ナフタレンカルボキサミジン 326 mg を得る。

$[\alpha]_D^{25} = -94.2^\circ$ ($c = 1.00$; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.26(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.59(d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 3.67(2H), 3.75(d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.35(m, 2H), 5.58(1H), 6.93(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.08(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.65(m, 3H), 7.68(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.8-7.9(3H), 8.17(1H).

実施例 4 2

実施例 16 と同様にして (3S, 4R)-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン 281 mg 及びジフェニルシアノカルボンイミデート 292 mg から N'-シアノ-N-[(3S, 4R)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-フェノキシカルボキサミジン 0.15 g を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -47.7^\circ$ ($c = 0.83$; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6/\text{ppm}, 353\text{K}) \delta$ 3.19(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.54(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.62(dd, $J=11.0\text{Hz}, 17.1\text{Hz}$, 2H), 3.74(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 4.2(br, 1H),

5.2(br, 1H), 5.8(br, 1H), 6.96(d, 1H), 7.2-7.3(m, 3H), 7.46(t, 2H),
7.58(dd, 1H), 7.7(br, 1H), 8.7(br, 1H).

実施例 4 3

(3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 253 mg 及び N - シアノ - N' - フェニルチオウレア 196 mg をジメチルホルムアミドに溶解し、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (WSC · HCl) 192 mg を加え攪拌する。3 時間後 N - シアノ - N' - フェニルチオウレア 34 mg、WSC · HCl 34 mg 追加し 3 時間後、酢酸エチルを加え塩酸水、重曹水、食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N'' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - N' - フェニルグアニジン 200 mg を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -43.1^\circ$ (c = 0.99; メタノール)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 /ppm) δ 3.17(s, 3H), 3.30(s, 3H), 3.5-3.7(m, 4H),
4.17(dd, 1H), 5.07(t, 1H), 6.0(br, 1H), 6.95(d, 1H), 7.1-7.2(m, 1H),
7.3-7.4(m, 4H), 9.28(s, 1H).

実施例 4 4

実施例 8 で得られたトランス - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 500 mg をエタノール 2 ml に溶解せしめ、フェニルイソシアネート 0.22 ml を加え、90 °C にて 17.5 時間攪拌した後に、フェニルイソシアネート 0.1 ml を追加し、90 °C にて 0.5 時間攪拌する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 96 : 4) にて粗精製し、更にメタノールより結晶化せしめ、N - [トランス - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - N' - フェニルウレア 359 mg を得る。

融点 ; 186.7 ~ 187.7 °C

^1H NMR(DMSO- d_6 /ppm) δ 3.19(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.5-3.7(m, 4H), 4.01(dd, $J=5.7\text{Hz}$, 9.6Hz, 1H), 4.84(1H), 5.74(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.57(d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.9-7.0(m, 2H), 7.25(2H), 7.47(2H), 7.54-7.65(m, 2H), 8.52(s, 1H).

実施例 4 5

塩化メチレン中の (3S, 4R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2H - 1 - ベンゾピラン 250mg にトリエチルアミン 0.13ml を加え氷冷下、塩化メチレン中の塩化アセチル 70mg を滴下する。2 時間後重曹水に加え酢酸エチルで抽出し食塩水で洗浄後硫酸マグネシウム乾燥、溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって (3S, 4R) - 4 - アセチルアミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 2H - 1 - ベンゾピラン - 3 - オール 208mg を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -87.3^\circ$ ($c = 1.035$; メタノール)

^1H NMR(DMSO- d_6 /ppm) δ 1.95(s, 3H), 3.17(s, 3H), 3.31(s, 3H), 3.4-3.7(m, 4H), 3.98(dd, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.91(t, 1H), 5.73(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, 1H), 7.43(t, 1H), 7.59(dd, 1H), 8.19(d, 1H).

実施例 4 6

(3S, 4R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2H - 1 - ベンゾピラン 306mg をジクロロメタン 4ml に溶解せしめ、トリエチルアミン 0.4ml 及びニコチン酸クロリド塩酸塩 236mg を加え、室温にて 3 日間攪拌する。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出後、食塩水にて洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2) にて精製することにより、(3S, 4R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (3 - ピリジンカルボキサミド) - 2H - 1 - ベンゾピラン 240mg を得る。

$[\alpha]_D^{25} = -46.0^\circ$ ($c = 0.50$; メタノール)

WO 95/02589
PC1/J193/00992
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.36(s, 3H), 4.42(s, 3H), 3.73(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.74(s, 2H), 3.88(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 4.25(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.52(1H), 6.90(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.30(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.50(m, 2H), 7.59(s, 1H), 8.17(1H), 8.71(1H), 9.02(1H).

実施例 4 7

実施例 4 5 と同様にして (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 2 0 5 m g および塩化ベンゾイル 8 0 m g から (3 S, 4 R) - 4 - ベンゼンカルボキサミド - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - オール 2 0 2 m g を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -51.0^\circ$ ($c = 1.04$; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6/\text{ppm}) \delta$ 3.20(s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.5-3.7(m, 4H), 4.26(dd, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 5.21(t, 1H), 5.85(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.00(d, 1H), 7.39(s, 1H), 7.5-7.7(m, 4H), 7.97(d, 1H), 8.75(d, 1H).

実施例 4 8

実施例 4 5 と同様にして、(3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 2 9 9 m g をジクロロメタン 3 m l に溶解せしめ、トリエチルアミン 0. 3 5 m l 及びテノイルクロライド 0. 1 3 m l を加え、室温にて 3 時間攪拌する。反応液に 0. 1 N 塩酸水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、重曹水、食塩水にて洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 8 : 2) にて精製すれば、(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (2 - チオフェンカルボキサミド) - 2 H - 1 - ベンゾピラン 3 8 9 m g を得る。

$[\alpha]_D^{25} = -59.4^\circ$ ($c = 0.50$; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.33(s, 3H), 3.42(s, 3H), 3.70(2H), 3.83(1H), 3.92(1H), 4.20(1H), 5.42(1H), 6.79(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, $J=8.5\text{Hz}$,

1H), 7.07(1H), 7.41(d, J=8.5Hz, 1H), 7.52(d, J=4.7Hz, 1H), 7.58(2H).

実施例 4 9

実施例 2 8 と同様にしてエチル N-シアノベンズイミデート 6 7 5 m g 及び、
(3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル)
- 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 3 7 7 m g から、N'
- シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメ
チル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] ベ
ンズアミジン 4 6 0 m g を得る。

$[\alpha]_D^{25} = -142.9^\circ$ (c = 1.005; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.26(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.60-3.90 (m, 4H), 3.95(1H),
4.25(1H), 5.62(1H), 6.79(d, J=8.6Hz, 1H), 6.98(d, J=9.2Hz, 1H),
7.45-7.65(m, 2H), 7.71(d, J=8.6Hz, 1H), 8.08(1H), 8.19(1H).

実施例 5 0

(3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチ
ル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン 2 9 9 m g をジク
ロロメタン 3 m l に溶解せしめ、トリエチルアミン 0.3 m l 及びニコチン酸ク
ロリド塩酸塩 2 0 0 m g を加え、室温にて 3.5 日間攪拌する。反応液に水を加
え、クロロホルムにて抽出後、食塩水にて洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥濃
縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 8
: 2) にて精製し、(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシ
メチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 4 - (3 - ピリジンカルボキサミド)
- 2 H - 1 - ベンゾピラン 3 0 5 m g を得る。

$[\alpha]_D^{25} = -36.2^\circ$ (c = 1.005; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.37(s, 3H), 3.43(s, 3H), 3.70-3.85(m, 2H),
3.88(d, J=11.0Hz, 1H), 4.27(d, J=8.6Hz, 1H), 5.57(1H), 6.98(d, J=9.0Hz,
1H), 7.23(d, J=8.6Hz, 1H), 7.40(1H), 8.04(1H), 8.15-8.19(m, 1H),
8.72(1H), 9.03(s, 1H).

実施例 5 1

4-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン 334 mg 及び、メチル 2-ピリジンカルボキシレート 270 mg をメタノール 0.6 ml に溶解せしめ、室温にて 14.5 時間攪拌した後、60℃にて 23.5 時間攪拌する。更に、メチル 2-ピリジンカルボキシレート 273 mg 及びメタノール 1.2 ml を加え、60℃で 3 日間、80℃で 9 時間攪拌後、19 時間還流攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=98:2)にて精製し、(3S, 4R)-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-6-ニトロ-4-(2-ピリジンカルボキサミド)-2H-1-ベンゾピラン 179 mg を得る。

$[\alpha]_D^{25} = -25.94^\circ$ (c=0.505; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 3.38(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.70-3.95(m, 4H), 4.24(1H), 5.57(1H), 7.01(d, J=9.0Hz, 1H), 8.09(1H), 8.19(1H), 8.22(1H), 8.54(1H), 8.81(1H), 9.49(1H).

実施例 5 2

実施例 4-7 と同様にして 5-シアノ-2-ヒドロキシアセトフェノンおよびフェノキシ-2-プロパノンから 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-3, 4-エポキシ-2-メチル-2-フェノキシメチル-2H-1-ベンゾピランの異性体混合物を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ (1:1 isomer) 1.47, 1.68(each s, 3H), 3.8-4.3(m, 4H), 6.63(dd, 1H), 6.8-7.0(m, 3H), 7.2-7.4(m, 2H), 7.5-7.6(m, 1H), 7.68(dd, 1H)

実施例 5 3

実施例 8 と同様にして 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-3, 4-エポキシ-2-メチル-2-フェノキシメチル-2H-1-ベンゾピランの異性体混合物 1.65 g から t-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-r-3-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェノキシメチル-2H-1-ベンゾピランの異性体混合物 1.8 g を得た。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ (1:1 isomer) 1.22, 1.52(each s, 3H), 2.3(br), 3.45, 3.85(each d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.72(dd, 2H), 4.0-4.1(m, 1H), 4.1-4.2(m, 1H), 5.7(br), 6.7-7.0(m, 4H), 7.1-7.3(m, 2H), 7.5-7.6(m, 1H), 8.01(d, 1H).

実施例 5 4

実施例 2 と同様にしてメチル N-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート 641 mg 及び t-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-r-3-ヒドロキシー-2-メチル-2-フェノキシメチル-2H-1-ベンゾピランの異性体混合物 660 mg から N'-シアノ-N-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-r-3-ヒドロキシー-2-メチル-2-フェノキシメチル-2H-1-ベンゾピラン-t-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミジンの低極性の A 異性体 346 mg、および高極性の B 異性体 253 mg を得た。

A 異性体

融点: 135. 1-141. 5°C

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$ /ppm) δ 1.33(s, 3H), 4.12(d, 1H), 4.2-4.4(m, 2H), 5.35(t, 1H), 6.24(d, 1H), 6.9-7.1(m, 4H), 7.31(t, 2H), 7.6-7.7(m, 2H), 7.87(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.80(dd, 1H), 8.99(d, 1H), 9.68(d, 1H).

B 異性体

融点: 175. 4-177. 5°C

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$ /ppm) δ 1.54(s, 3H), 3.97(dd, $J=5.8, 8.5\text{Hz}$, 1H), 4.13(d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 4.34(d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 5.53(t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.36(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, 2H), 6.9-7.0(m, 2H), 7.24(t, 2H), 7.6-7.7(m, 2H), 7.88(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.80(dd, 1H), 8.96(d, 1H), 9.61(d, 1H).

実施例 5 5

実施例 4、5、6 と同様にして 5-シアノ-2-ヒドロキシアセトフェノン 13.3 g 及び 1, 3-ジ(tert-ブトキシ)-2-プロパノン 19.9 g から 6-シアノ-2, 2-ジ(tert-ブトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 5.2 g を得た。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 1.14(s, 18H), 3.46(d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 3.57(d, $J=9.3\text{Hz}$,

2H), 5.84(d, J=10.1Hz, 1H), 6.42(d, J=10.1Hz, 1H), 6.81(d, 1H),
7.22(d, 1H), 7.36(dd, 1H).

実施例 5 6

6-シアノ-2, 2-ジ(tert-ブトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 4.8 g を塩化メチレンで溶解し氷冷下、トリフルオロ酢酸 20 ml を加え 5 時間後に留去する。残渣を重曹水に加え酢酸エチルで抽出、さらに食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去することによって 6-シアノ-2, 2-ジ(ヒドロキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 2.7 g を得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 /ppm) δ 3.4-3.6(m, 4H), 4.99(t, J=5.9Hz, 2H), 5.79(d, J=10.1Hz, 1H), 6.57(d, J=10.1Hz, 1H), 6.65(d, 1H), 7.5-7.6(m, 2H)

実施例 5 7

塩化メチレン中の 6-シアノ-2, 2-ジ(ヒドロキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 1 g にジイソプロピルエチルアミン 2 ml を加え氷冷下、クロロメチルメチルエーテル 0.8 ml を加え室温で攪拌する。3 時間後ジイソプロピルエチルアミン 1 ml、クロロメチルメチルエーテル 0.4 ml を追加し 40 度で 3 時間攪拌する。溶媒を留去し残渣を 10% クエン酸に加え酢酸エチルで抽出し、さらに重曹水、食塩水で洗浄する。硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去すると油状物が得られる。この油状物をベンゼンで溶解し三フッ化ホウ素エーテル錯体 1.4 ml 加え 2 時間攪拌する。反応液を氷-重曹水に加え塩化メチレンで抽出し、さらに重曹水、食塩水で洗浄する。硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去し残渣をメタノールで洗うことによって 6-シアノ-2-スピロ-5'-(1', 3'-ジオキサシクロヘキシル)-2H-1-ベンゾピラン 0.74 g を得た。

^1H NMR(CDC Cl_3 /ppm) δ 3.83(d, J=11.8Hz, 2H), 4.02(d, J=11.8Hz, 2H),
4.85(d, J=6.2Hz, 1H), 4.98(d, J=6.2Hz, 1H), 5.76(d, J=10.0Hz, 1H),
6.52(d, J=10.0Hz, 1H), 6.99(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.44(dd, 1H).

実施例 5 8

実施例 7 と同様にして 6-シアノ-2-スピロ-5'-(1', 3'-ジオキサシクロヘキシル)-2H-1-ベンゾピラン 0.74 g から 6-シアノ-3,

4-エポキシ-3, 4-ジヒドロ-2-スピロ-5'-(1', 3'-ジオキサシクロヘキシル)-2H-1-ベンゾピラン 0.73 gを得た。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 3.71(d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.86(d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.9-4.1(m, 2H), 4.18(d, 1H), 4.29(dd, 1H), 4.77(d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 5.06(d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.69(d, 1H).

実施例 5 9

実施例 8 と同様にして 6-シアノ-3, 4-エポキシ-3, 4-ジヒドロ-2-スピロ-5'-(1', 3'-ジオキサシクロヘキシル)-2H-1-ベンゾピラン 0.63 g から 4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-スピロ-5'-(1', 3'-ジオキサシクロヘキシル)-2H-1-ベンゾピラン 590 mg を得た。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$ /ppm) δ 2.05(s, 2H), 3.32(1H), 3.60(d, 1H), 3.8-4.0(m, 3H), 4.10(d, 1H), 4.64(d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.95(d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 5.77(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.94(d, 1H).

実施例 6 0

実施例 3 と同様にしてメチル N-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート 0.61 g および 4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-スピロ-5'-(1', 3'-ジオキサシクロヘキシル)-2H-1-ベンゾピラン 317 mg から N'-シアノ-N-[トランス-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-2-スピロ-5'-(1', 3'-ジオキサシクロヘキシル)-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン 150 mg を得た。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$ /ppm) δ 3.9-4.1(m, 5H), 4.69(d, 1H), 4.9-5.0(m, 2H), 6.21(d, 1H), 7.12(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.99(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.78(dd, 1H), 8.88(d, 1H), 9.57(d, 1H).

実施例 6 1

6-シアノ-2, 2-ジ(ヒドロキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 1 g をジメチルホルムアミドで溶解しイミダゾール 793 mg を加え氷冷下、t e r

WO 95/02589
tert-ブチルジメチルシリルクロライド 1.52 g を加え室温で 6 時間攪拌し、反応液を水に加える。酢酸エチルで抽出し、さらに水、食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去することによって固体 1.99 g を得る。その固体 1.88 g を実施例 7 と同様にして 6-シアノ-3,4-エポキシ-2,2-ジ(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン 1.87 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ -0.17(s, 3H), -0.05(s, 3H), 0.12(s, 6H), 0.68(s, 9H), 0.93(s, 9H), 3.8-4.1(m, 6H), 6.82(d, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.62(d, 1H).

実施例 6 2

6-シアノ-3,4-エポキシ-2,2-ジ(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン 1.76 g を実施例 8 と同様にして 4-アミノ-6-シアノ-2,2-ジ(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン 1.18 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ -0.07(s, 3H), 0.00(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.79(s, 9H), 0.91(s, 9H), 3.67(d, 1H), 4.8-5.1(m, 5H), 6.81(d, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.91(d, 1H).

実施例 6 3

4-アミノ-6-シアノ-2,2-ジ(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン 1 g およびメチル N-シアノ-3-ピリジンカルボキシミデート 0.55 g を実施例 9 と同様にして N'-シアノ-N-[トランス-6-シアノ-2,2-ジ(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン 1.1 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ -0.04(s, 3H), 0.01(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.77(s, 9H), 0.82(s, 9H), 3.84(d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 3.94(dd, $J=11.3\text{Hz}$, 20.8Hz, 2H), 4.06(d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 4.24(dd, 1H), 4.47(br, 1H),

5.72(t, 1H), 6.90(d, 1H), 7.4-7.5(m, 3H), 7.75(d, 1H), 8.13(dt, 1H),
8.69(dd, 1H), 8.80(d, 1H).

実施例 6 4

N' -シアノ-N- [トランス-6-シアノ-2, 2-ジ(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン 1.1 g をテトラヒドロフランで溶解し氷冷下、1 M-テトラブチルアンモニウムフルオリド
テトラヒドロフラン溶液 4.3 ml を加え室温で1時間攪拌する。溶媒を留去し残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄し水層を濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製に続いてエタノールで結晶化することによってN' -シアノ-N- [トランス-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン 512 mg を得た。

融点: 208°C < 分解

¹H NMR(DMSO-d₆/ppm) δ 3.53(dd, J=5.2Hz, 11.6Hz, 1H), 3.6-3.7(m, 2H),
3.81(dd, J=5.2Hz, 11.6Hz, 1H), 4.21(dd, J=5.8Hz, 1H), 4.92(t, J=5.2Hz, 1H), 4.97(t, 1H), 5.51(t, 1H), 5.96(d, J=5.8Hz, 1H), 6.95(d, 1H),
7.6-7.7(m, 2H), 7.71(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.79(dd, 1H), 8.99(d, 1H),
9.53(d, 1H).

実施例 6 5

5-シアノ-2-ヒドロキシアセトフェノン 3.40 g をベンゼン 50 ml に溶解し、ピロリジン 1.8 ml、1, 3-ジエトキシ-2-プロパノン 15 ml 加え1時間還流した。冷却後反応液を酢酸エチルにて希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:6)で粗精製することによって6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(エトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-オン 2.96 g を得た。これ以上精製することなく次の反応に用いた。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 1.11(t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 2.96(s, 2H), 3.40-3.70(m, 8H), 7.05(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.66(dd, $J=2.1\text{Hz}$, 8.6Hz, 1H), 8.13(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H).

実施例 6 6

6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(エトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-オン 3.7 g をメタノール 37 ml に溶解させ、氷冷攪拌下に水素化ホウ素ナトリウム 600 mg を少しずつ加えた。2.5 時間攪拌した後、濃縮し、残渣に水と酢酸エチルを加え食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で粗精製することによって 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(エトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-オール 2.92 g を得た。これ以上精製することなく次の反応に用いた。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 1.06(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.90(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 2.18(1H), 2.35(dd, $J=5.5\text{Hz}$, 14.7Hz, 1H), 3.4-3.8(m, 8H), 3.95(1H), 4.73(1H), 6.90(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.43(dd, $J=2.1\text{Hz}$, 8.6Hz, 1H), 7.71(d, $J=2.1\text{Hz}$, $J=1\text{H}$).

実施例 6 7

6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(エトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-オール 2.85 g をベンゼン 42 ml に溶解し p-トルエンスルホン酸 184 mg を加え遊離する水を留去しながら 3.5 時間加熱還流した。反応液に、酢酸エチルを加え水、重曹水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)に付し 6-シアノ-2, 2-ジ(エトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン 1.68 g を得た。

^1H NMR(CDCl_3 /ppm) δ 1.15(t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 3.4-3.7(m, 4H), 5.79(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.46(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.85(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.38(dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H).

実施例 6 8

実施例 6 7 で得られる 6-シアノ-2, 2-ジ(エトキシメチル)-2H-1

ーベンゾピラン1. 66 gを0. 05 Mのリン酸緩衝液および1 Mの苛性ソーダ水溶液によってpH=11. 5に調整した0. 5 Mの次亜塩素酸ナトリウム水溶液45 mlに加え、ここへ氷冷下に実施例14に記載したMn(III)ーサーレン(salen)(S, S)錯体355 mg及び、塩化メチレン15 ml溶液を加えた。氷冷下に16. 5時間攪拌した後に塩化メチレンで抽出し、食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)に付し、(3S, 4S)ー6ーシアノー3, 4ーエポキシー3, 4ージヒドロー2, 2ージ(エトキシメチル)ー2Hー1ーベンゾピラン(96% ee)1. 21 gを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 0.97(t, J=7.0Hz, 3H), 1.24(t, J=7.0Hz, 3H), 3.25-3.95(m, 10H), 6.88(d, 8.5Hz, 1H), 7.53(dd, J=2.0Hz, 8.5Hz, 1H), 7.63(d, J=2.0Hz, 1H).

実施例69

(3S, 4S)ー6ーシアノー3, 4ーエポキシー3, 4ージヒドロー2, 2ージ(エトキシメチル)ー2Hー1ーベンゾピラン1. 12 gをエタノール16 mlに溶解し、氷冷下に28%アンモニア水溶液16 mlを加え室温にて2. 5日間攪拌した後に濃縮し、溶媒を留去することによって(3S, 4R)ー4ーアミノー6ーシアノー3, 4ージヒドロー2, 2ージ(メトキシメチル)ー3ーヒドロキシー2Hー1ーベンゾピラン1. 24 gを得た。これ以上精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 1.13(t, J=7.0Hz, 1H), 1.23(t, J=7.0Hz, 1H), 3.4-4.0(m, 10H), 6.89(d, J=8.5Hz, 1H), 7.43(dd, J=1.5Hz, 8.5Hz, 1H), 7.94(1H).

実施例70

メチル Nーシアノー3ーピリジンカルボキシイミデート295 mg及び、(3S, 4R)ー4ーアミノー6ーシアノー3, 4ージヒドロー2, 2ージ(エトキシメチル)ー3ーヒドロキシー2Hー1ーベンゾピラン421 mgをメタノール0. 5 mlに溶解せしめ、室温にて23時間攪拌する。溶媒を留去し、シリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝98：2）にて精製後、ジクロロメタンより結晶化すれば、N'-シアノ-N-[(3S, 4R)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(エトキシメチル)-3-ヒドロキシー-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン161mgを得る。

融点72.3～86.9℃

$[\alpha]_D^{25} = -152.6^\circ$ (c=0.50; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 1.02(t, J=7.0Hz, 3H), 1.17(t, J=7.0Hz, 3H), 3.4-3.9(m, 8H), 4.2-4.4(m, 2H), 5.51(1H), 6.96(d, J=8.6Hz, 1H), 7.40-7.52(m, 2H), 7.57(1H), 7.77(d, J=8.6Hz, 1H), 8.12(1H), 8.70(1H), 8.80(1H).

実施例71

実施例70と同様にしてエチル N-シアノアセトイミデート118mg及び、(3S, 4R)-4-アミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(エトキシメチル)-3-ヒドロキシー-2H-1-ベンゾピラン400mgをエタノール0.4mlに溶解せしめ、室温にて27時間攪拌する。さらに、エチル N-シアノアセトイミデート118mgを加え、室温にて38.5時間攪拌する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝98：2）に付し、更に再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）にて精製すれば、N'-シアノ-N-[(3S, 4R)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(エトキシメチル)-3-ヒドロキシー-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]アセタミジン196mgを得る。

$[\alpha]_D^{25} = -209.6^\circ$ (c=0.50; メタノール)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{ppm}) \delta$ 1.15(t, J=7.0Hz, 3H), 1.16(t, J=7.0Hz, 3H), 2.46(s, 3H), 3.45-3.80(m, 7H), 3.80-4.00(m, 2H), 4.10-4.20(m, 1H), 5.46(1H), 6.93(d, J=8.5Hz, 1H), 6.98(d, J=8.3Hz, 1H), 7.45(dd, J=1.9Hz, 8.5Hz, 1H), 7.50(1H).

実施例 7 2

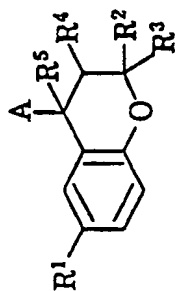
実施例 1 6 で得られた N' -シアノ-N- [(3 S, 4 R) - 6 -シアノ-3, 4 -ジヒドロ-2, 2 -ジ (メトキシメチル) -3 -ヒドロキシ-2 H-1 -ベンゾピラン-4 -イル] -3 -ピリジンカルボキサミジン 2. 1 g を、ピリジン 4. 7 m l に溶解せしめ、ギ酸-無水酢酸 (2 ; 1) を 5 0 °C 1 5 分間攪拌して得られたアセトフォルミックアシッド試薬 4. 7 m l を氷冷下に加え、1. 5 時間攪拌後、更にアセトフォルミックアシッド試薬 4. 7 m l を加え 5 0 分攪拌する。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出後、重曹水、食塩水にて洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥濃縮後、酢酸エチルより再結晶を行い、N' -シアノ-N- [(3 S, 4 R) - 6 -シアノ-3, 4 -ジヒドロ-2, 2 -ジ (メトキシメチル) -3 -ホルミルオキシ-2 H-1 -ベンゾピラン-4 -イル] -3 -ピリジンカルボキサミジン 7 3 1 m g を得る。

$[\alpha]_D^{25} = -52.0^\circ$ (c = 0. 5 0 ; メタノール)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 /ppm) δ 3.23(s, 3H), 3.27(s, 3H), 3.45-3.70(m, 3H), 3.79(d, 1H), 5.50-5.75(m, 2H), 7.07(d, J=8.6Hz, 1H), 7.6-7.75(m, 2H), 7.92(1H), 8.10(d, J=8.0Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.75-8.85(m, 2H), 9.74(d, J=8.0Hz, 1H).

実施例の化合物の構造式を以下の表 1 ~ 8 に示す。

表 1



実施例の構造式							実施例の構造式						
実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A
1 i)	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	OH	H	NH ₂	3	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	OH	H	
1 ii)	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	OH	H		4	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	R ⁵ とAで 	
1 iii)	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	OH	H	NH ₂	5	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	H	OH
2	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	OH	H		6	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	R ⁴ とR ⁵ で 単結合		H

表 2


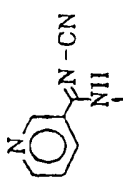
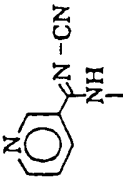

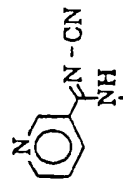
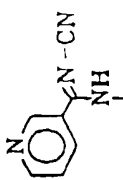
実施例の構造式							実施例の構造式						
実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A
7	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃		H	R ⁴ とAで 	12	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	NH ₂
8	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	NH ₂	13	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	
9	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		14	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃		H	R ⁴ とAで 
10	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	H	NH ₂	15	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	NH ₂
11	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	H		16	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	

表 3

実施例の構造式							実施例の構造式						
実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A
17	Br	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	R ⁵ とAで 		22	Br	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	
18	Br	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	H	OH	23	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	R ⁵ とAで 	
19	Br	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	R ⁴ とR ⁵ で 単結合		H	24	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	H	OH
20	Br	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃		H	R ⁴ とAで 	25	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	R ⁴ とR ⁵ で 単結合		H
21	Br	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	NH ₂	26	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃		H	R ⁴ とAで

表 4

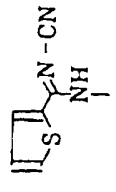
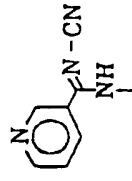
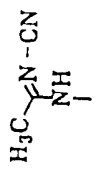
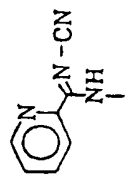
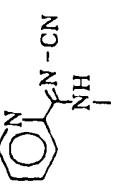
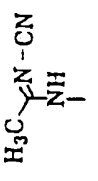
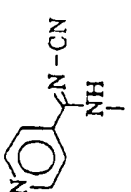
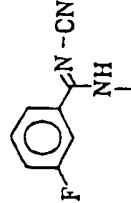
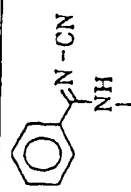
実施例の構造式							実施例の構造式						
実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A
27	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	NH ₂	32	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	
28	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		33	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	
29	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		34	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	
30	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		35	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	
31	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		36	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	

表 5

実施例の構造式										実施例の構造式					
実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A		
37	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		42	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H			
38	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		43	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H			
39	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		44	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H			
40	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		45	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H			
41	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		46	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H			

表 6

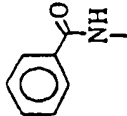
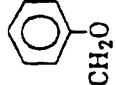

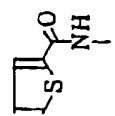
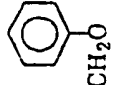
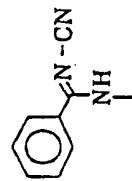
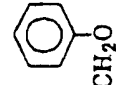
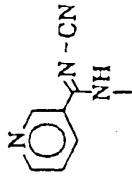
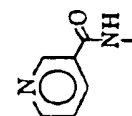


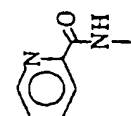
実施例の構造式								実施例の構造式					
実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A
47	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		52	CN		CH ₃		H	R ⁴ とAで 
48	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		53	CN		CH ₃	OH	H	NH ₂
49	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		54	CN		CH ₃	OH	H	
50	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		55	CN		CH ₂ O- 	R ⁴ とR ⁵ で 単結合		H
51	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H		56	CN	CH ₂ OH	CH ₂ OH	R ⁴ とR ⁵ で 単結合		H

表 7


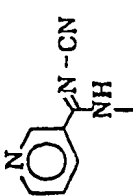
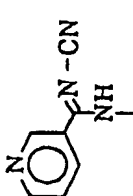
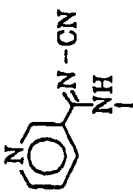


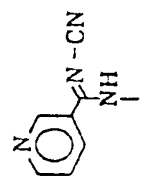

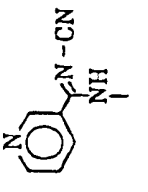
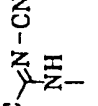
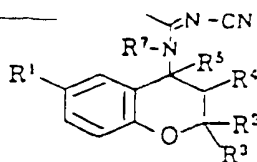
実施例の構造式							実施例の構造式						
実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A
57	CN	R ² とR ³ で CH ₂ OCH ₂ OCH ₂			R ⁴ とR ⁵ で 単結合	H	62	CN	Me CH ₂ OSi-tBu Me	Me CH ₂ OSi-tBu Me	OH	H	NH ₂
58	CN	R ² とR ³ で CH ₂ OCH ₂ OCH ₂			H	R ⁴ とAで 	63	CN	Me CH ₂ OSi-tBu Me	Me CH ₂ OSi-tBu Me	OH	H	
59	CN	R ² とR ³ で CH ₂ OCH ₂ OCH ₂		OH	H	NH ₂	64	CN	CH ₂ OH	CH ₂ OH	OH	H	
60	CN	R ² とR ³ で CH ₂ OCH ₂ OCH ₂		OH	H		65	CN	CH ₂ OEt	CH ₂ OEt	H	R ⁵ とAで 	
61	CN	Me CH ₂ OSi-tBu Me	Me CH ₂ OSi-tBu Me		H	R ⁴ とAで 	66	CN	CH ₂ OEt	CH ₂ OEt	H	H	OH

表 8

実施例の構造式							実施例の構造式						
実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A
67	CN	CH ₂ OEt	CH ₂ OEt		R ⁴ とR ⁵ で 単結合	H	72	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OCHO	H	
68	CN	CH ₂ OEt	CH ₂ OEt		H	R ⁴ とAで 							
69	CN	CH ₂ OEt	CH ₂ OEt	OH	H	NH ₂							
70	CN	CH ₂ OEt	CH ₂ OEt	OH	H								
71	CN	CH ₂ OEt	CH ₂ OEt	OH	H	H ₃ C-NH-CN 							

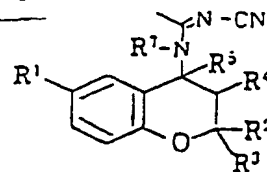
本発明は、実施例に示す化合物のみに限定されるものではなく、例えば以下のような化合物も本発明は包含する。

表 9



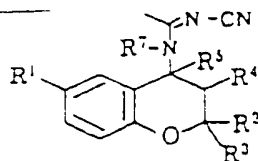
実施例の構造式						
化合物	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	R⁷
1	CN	CH₂OCH₃	CH₃	H	H	H
2	NO₂	"	"	"	"	"
3	Br	"	"	"	"	"
4	CN	"	"	OH	"	"
5	NO₂	"	"	"	"	"
6	Br	"	"	"	"	"
7	CN	"	"	OCHO	"	"
8	NO₂	"	"	"	"	"
9	Br	"	"	"	"	"
10	CN	"	"	OCOCH₃	"	"
11	NO₂	"	"	"	"	"
12	Br	"	"	"	"	"
13	CN	"	"	H	"	CH₃
14	NO₂	"	"	"	"	"
15	Br	"	"	"	"	"
16	CN	"	"	R⁴とR⁵で単結合		H
17	NO₂	"	"	"	"	"
18	Br	"	"	"	"	"
19	CN	"	"	"	"	CH₃
20	NO₂	"	"	"	"	"
21	Br	"	"	"	"	"
22	CN	CH₂OCH₃	CH₂OCH₃	H	H	H
23	NO₂	"	"	"	"	"
24	Br	"	"	"	"	"
25	CN	"	"	OH	"	"
26	NO₂	"	"	"	"	"
27	Br	"	"	"	"	"

表 10



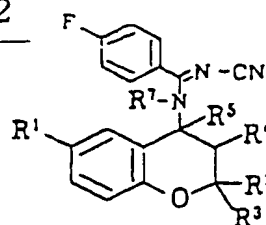
実施例の構造式						
化合物	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	R⁷
28	CN	CH₂OCH₃	CH₂OCH₃	OCHO	"	"
29	NO₂	"	"	"	"	"
30	Br	"	"	"	"	"
31	CN	"	"	OCOCH₃	"	"
32	NO₂	"	"	"	"	"
33	Br	"	"	"	"	"
34	CN	"	"	H	"	CH₃
35	NO₂	"	"	"	"	"
36	Br	"	"	"	"	"
37	CN	"	"	R⁴とR⁵で単結合		H
38	NO₂	"	"	"	"	"
39	Br	"	"	"	"	"
40	CN	"	"	"	"	CH₃
41	NO₂	"	"	"	"	"
42	Br	"	"	"	"	"
43	CN	C₂H₄OCH₃	C₂H₄OCH₃	H	H	H
44	NO₂	"	"	"	"	"
45	Br	"	"	"	"	"
46	NO₂	"	"	OH	"	"
47	Br	"	"	"	"	"
48	CN	"	"	OCHO	"	"
49	NO₂	"	"	"	"	"
50	Br	"	"	"	"	"
51	CN	"	"	OCOCH₃	"	"
52	NO₂	"	"	"	"	"
53	Br	"	"	"	"	"
54	CN	"	"	H	"	CH₃
55	NO₂	"	"	"	"	"

表 11



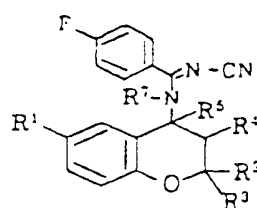
実施例の構造式						
化合物	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	R⁷
56	Br	"	"	"	"	"
57	CN	"	"	R⁴とR⁵で単結合		H
58	NO₂	"	"	"	"	"
59	Br	"	"	"	"	"
60	CN	"	"	"	"	CH₃
61	NO₂	"	"	"	"	"
62	Br	"	"	"	"	"
63	CN	COOCH₃	COOCH₃	H	H	H
64	NO₂	"	"	"	"	"
65	Br	"	"	"	"	"
66	CN	"	"	OH	"	"
67	NO₂	"	"	"	"	"
68	Br	"	"	"	"	"
69	CN	"	"	OCHO	"	"
70	NO₂	"	"	"	"	"
71	Br	"	"	"	"	"
72	CN	"	"	OCOCH₃	"	"
73	NO₂	"	"	"	"	"
74	Br	"	"	"	"	"
75	CN	"	"	H	"	CH₃
76	NO₂	"	"	"	"	"
77	Br	"	"	"	"	"
78	CN	"	"	R⁴とR⁵で単結合		H
79	NO₂	"	"	"	"	"
80	Br	"	"	"	"	"
81	CN	"	"	"	"	CH₃
82	NO₂	"	"	"	"	"
83	Br	"	"	"	"	"

表 12



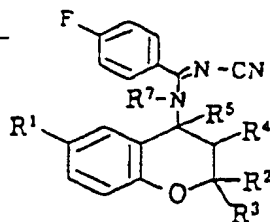
実施例の構造式						
化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
84	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H
85	NO ₂	"	"	"	"	"
86	Br	"	"	"	"	"
87	NO ₂	"	"	"	"	"
88	Br	"	"	"	"	"
89	CN	"	"	OCHO	"	"
90	NO ₂	"	"	"	"	"
91	Br	"	"	"	"	"
92	CN	"	"	OCOCH ₃	"	"
93	NO ₂	"	"	"	"	"
94	Br	"	"	"	"	"
95	CN	"	"	H	"	CH ₃
96	NO ₂	"	"	"	"	"
97	Br	"	"	"	"	"
98	CN	"	"	R ⁴ とR ⁵ で単結合		H
99	NO ₂	"	"	"	"	"
100	Br	"	"	"	"	"
101	CN	"	"	"	"	CH ₃
102	NO ₂	"	"	"	"	"
103	Br	"	"	"	"	"
104	CN	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	H	H
105	NO ₂	"	"	"	"	"
106	Br	"	"	"	"	"
107	CN	"	"	OH	"	"
108	NO ₂	"	"	"	"	"
109	Br	"	"	"	"	"
110	CN	"	"	OCHO	"	"

表 13



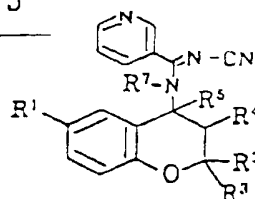
実施例の構造式						
化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
111	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	"	"	"
112	Br	"	"	"	"	"
113	CN	"	"	OCOCH ₃	"	"
114	NO ₂	"	"	"	"	"
115	Br	"	"	"	"	"
116	CN	"	"	H	"	CH ₃
117	NO ₂	"	"	"	"	"
118	Br	"	"	"	"	"
119	CN	"	"	R ⁴ とR ⁵ で単結合		H
120	NO ₂	"	"	"	"	"
121	Br	"	"	"	"	"
122	CN	"	"	"	"	CH ₃
123	NO ₂	"	"	"	"	"
124	Br	"	"	"	"	"
125	CN	C ₂ H ₄ OCH ₃	C ₂ H ₄ OCH ₃	H	H	H
126	NO ₂	"	"	"	"	"
127	Br	"	"	"	"	"
128	CN	"	"	OH	"	"
129	NO ₂	"	"	"	"	"
130	Br	"	"	"	"	"
131	CN	"	"	OCHO	"	"
132	NO ₂	"	"	"	"	"
133	Br	"	"	"	"	"
134	CN	"	"	OCOCH ₃	"	"
135	NO ₂	"	"	"	"	"
136	Br	"	"	"	"	"
137	CN	"	"	H	"	CH ₃
138	NO ₂	"	"	"	"	"

表 14



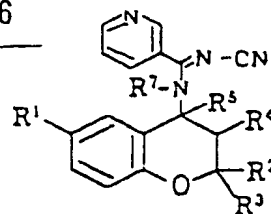
実施例の構造式						
化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
139	Br	"	"	"	"	"
140	CN	"	"	R ⁴ とR ⁵ で単結合		H
141	NO ₂	"	"	"	"	"
142	Br	"	"	"	"	"
143	CN	"	"	"	"	CH ₃
144	NO ₂	"	"	"	"	"
145	Br	"	"	"	"	"
146	CN	COOCH ₃	COOCH ₃	H	H	H
147	NO ₂	"	"	"	"	"
148	Br	"	"	"	"	"
149	CN	"	"	OH	"	"
150	NO ₂	"	"	"	"	"
151	Br	"	"	"	"	"
152	CN	"	"	OCHO	"	"
153	NO ₂	"	"	"	"	"
154	Br	"	"	"	"	"
155	CN	"	"	OCOCH ₃	"	"
156	NO ₂	"	"	"	"	"
157	Br	"	"	"	"	"
158	CN	"	"	H	"	CH ₃
159	NO ₂	"	"	"	"	"
160	Br	"	"	"	"	"
161	CN	"	"	R ⁴ とR ⁵ で単結合		H
162	NO ₂	"	"	"	"	"
163	Br	"	"	"	"	"
164	CN	"	"	"	"	CH ₃
165	NO ₂	"	"	"	"	"
166	Br	"	"	"	"	"

表 15



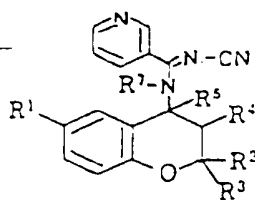
実施例の構造式						
化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
167	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H
168	Br	"	"	"	"	"
169	NO ₂	"	"	OH	"	"
170	Br	"	"	"	"	"
171	CN	"	"	OCHO	"	"
172	NO ₂	"	"	"	"	"
173	Br	"	"	"	"	"
174	CN	"	"	OCOCH ₃	"	"
175	NO ₂	"	"	"	"	"
176	Br	"	"	"	"	"
177	CN	"	"	H	"	CH ₃
178	NO ₂	"	"	"	"	"
179	Br	"	"	"	"	"
180	CN	"	"	R ⁴ とR ⁵ で単結合		H
181	NO ₂	"	"	"	"	"
182	Br	"	"	"	"	"
183	CN	"	"	"	"	CH ₃
184	NO ₂	"	"	"	"	"
185	Br	"	"	"	"	"
186	NO ₂	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	H	H
187	Br	"	"	"	"	"
188	Br	"	"	OH	"	"
189	CN	"	"	OCHO	"	"
190	NO ₂	"	"	"	"	"
191	Br	"	"	"	"	"

表 16



実施例の構造式						
化合物	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	R⁷
192	CN	CH₂OCH₃	CH₂OCH₃	OCOCH₃	"	"
193	NO₂	"	"	"	"	"
194	Br	"	"	"	"	"
195	CN	"	"	H	"	CH₃
196	NO₂	"	"	"	"	"
197	Br	"	"	"	"	"
198	CN	"	"	H	H	H
199	NO₂	"	"	"	"	"
200	Br	"	"	"	"	"
201	CN	"	"	R⁴とR⁵で単結合		CH₃
202	NO₂	"	"	"	"	"
203	Br	"	"	"	"	"
204	CN	C₂H₄OCH₃	C₂H₄OCH₃	H	H	H
205	NO₂	"	"	"	"	"
206	Br	"	"	"	"	"
207	CN	"	"	OH	"	"
208	NO₂	"	"	"	"	"
209	Br	"	"	"	"	"
210	CN	"	"	OCHO	"	"
211	NO₂	"	"	"	"	"
212	Br	"	"	"	"	"
213	CN	"	"	OCOCH₃	"	"
214	NO₂	"	"	"	"	"
215	Br	"	"	"	"	"
216	CN	"	"	H	"	CH₃
217	NO₂	"	"	"	"	"

表 17



実施例の構造式						
化合物	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	R⁷
218	Br	"	"	"	"	"
219	CN	"	"	R⁴とR⁵で単結合		H
220	NO₂	"	"	"	"	"
221	Br	"	"	"	"	"
222	CN	"	"	"	"	CH₃
223	NO₂	"	"	"	"	"
224	Br	"	"	"	"	"
225	CN	COOCH₃	COOCH₃	H	H	H
226	NO₂	"	"	"	"	"
227	Br	"	"	"	"	"
228	CN	"	"	OH	"	"
229	NO₂	"	"	"	"	"
230	Br	"	"	"	"	"
231	CN	"	"	OCHO	"	"
232	NO₂	"	"	"	"	"
233	Br	"	"	"	"	"
234	CN	"	"	OCOCH₃	"	"
235	NO₂	"	"	"	"	"
236	Br	"	"	"	"	"
237	CN	"	"	H	"	CH₃
238	NO₂	"	"	"	"	"
239	Br	"	"	"	"	"
240	CN	"	"	R⁴とR⁵で単結合		H
241	NO₂	"	"	"	"	"
242	Br	"	"	"	"	"
243	CN	"	"	"	"	CH₃
244	NO₂	"	"	"	"	"
245	Br	"	"	"	"	"

以下に、本化合物の薬理評価結果を示す。

冠血流量に対する作用

雌雄雑種成犬（9.5-15kg）をペントバルビタールナトリウム（25mg/kg）静脈内投与で麻酔後、気管カニューレを挿入し、人工呼吸器（シナノ製作所、SN-408-4）で人工呼吸を施した（20ml/kg 体重、18回/分）。麻酔維持のため右大腿静脈内に挿入したカテーテルからペントバルビタールナトリウム（5mg/kg/hour）を持続注入した。血圧は右大腿動脈から腹部動脈内に挿入したキーファーカテーテル（スウェーデン、シーメンス・エレマ社、17-867-1）から圧力トランスデューサ（日本光電、TP-400T）に導いて測定した。冠血流量は、薬物を動脈内に投与する場合は、大腿動脈から冠動脈起始部に導いた体外循環系路内に設置した電磁血流プローブ（日本光電、FJ-020T 及びFJ-025T）により、薬物を静脈内に投与する場合は、左5肋間を開胸し、左冠動脈回旋枝に装着した電磁血流プローブ（日本光電、FJ-020T 及びFJ-025T）を用い、電磁血流計に接続して測定した。これらの各パラメーターは熱ペン式レチクコーダー（日本光電、RJG-4128）に記録した。

被験薬液は、検体をN, N-ジメチルホルムアミド（30%）、生理食塩水（70%）の混液に溶解し、適宜生理食塩水で希釈して調製した。被験薬液は、体外循環系路内あるいは右大腿静脈内に投与した。対照化合物には、レマカリム（対照化合物a）及び特開平3-66681号公報開示の2-メトキシメチル-2-メチル-4-（1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル）-6-シアノ-3-クロマノール（低極性異性体）（対照化合物b）を用いた。投与量は、本発明化合物（実施例39）が10、30、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、レマカリム（対照化合物a）が0.3、1、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、対照化合物bが10、30、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。

結果を図1に示した。

同図によれば、冠血流量を100%上昇させようとするとき、本発明化合物の場合は約3%の血圧降下が見られるだけであるのに対し、対照化合物aはその2倍以上の約8%の血圧降下が観察された。また、冠血流量を50%上昇させようとする場合においては、本化合物では約2%の血圧降下を起こすにすぎないのに

対し、対照化合物 a ではその 2 倍以上の 5 %、対照化合物 b に至ってはその 3 倍以上の約 7 % の血圧降下が見られた。

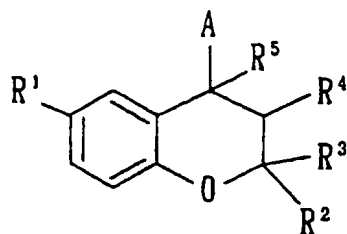
「発明の効果」

本発明化合物及びその製薬上許容しうる塩は、上記試験結果から明らかなとおり、選択的な卓越した冠血流量増加作用を有する一方、血圧低下作用は極めて微弱である。従って心臓へ悪影響を与える頻脈の原因となる急激な血圧降下を起こすことなく冠血流量を選択的に上昇させることが可能であり、本化合物は狭心症や心不全等の予防乃至治療剤として有用である。

また、冠血管平滑筋以外の平滑筋に対する弛緩作用が期待されることから消化器腫瘍、過敏性腸候群及び憩室疾患、可逆性気管閉塞及び喘息、早産、尿失禁及び脳血管疾患の治療剤としての有用性も期待される。

更に、頭皮に局所的に適用すれば円形脱毛症等の脱毛症の予防乃至治療剤としての使用も期待される。

1. 一般式



〔式中、 R^1 は、シアノ基、ニトロ基又はハロゲン原子であり、

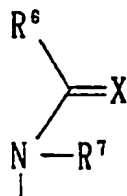
R^2 は、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、アリールオキシアルキル基又は *tert*-ブチルジメチルシリルオキシアルキル基であり、

R^3 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又は *tert*-ブチルジメチルシリルオキシアルキル基であり、もしくは R^2 と R^3 が一緒になって、 $-(CH_2)_l-O-(CH_2)_m-O-$ (式中、 l 、 n はそれぞれ独立して 0 又は 1 ~ 2 の整数であり、 m は 1 ~ 2 の整数である) で表される基を形成し、

R^4 は、水素原子、水酸基、ホルミルオキシ基又は低級アルカノイルオキシ基であり、

R^5 は、水素原子、もしくは R^4 と R^5 が一緒になって結合を示し、

Aは、



R^6 は、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいアリール基、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいヘテロアリール基、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいアリールアミノ基、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されてもよいアリールオキシ基又は低級アルキル基であり、

XはN-CN、酸素原子又はイオウ原子であり、

R⁷ は、水素原子又は低級アルキル基である]

で表される新規なクロマン化合物又はその製薬上許容しうる塩。

2. R² が低級アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基又はtert-ブチルジメチルシリルオキシアルキル基であり、

R³ が低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基又はtert-ブチルジメチルシリルオキシアルキル基であり、もしくはR² とR³ が一緒になって、-(CH₂)₁-O-(CH₂)_m-O-(CH₂)_n- (式中、1、nはそれぞれ独立して0又は1~2の整数であり、mは1~2の整数である) で表される基を形成する請求の範囲第1項記載のクロマン化合物又はその製薬上許容しうる塩。

3. N'-シアノ-N-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-t-3-ヒドロキシ-r-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-c-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミジン、

N'-シアノ-N-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-c-3-ヒドロキシ-r-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-t-4-イル)-4-フルオロベンザミジン、

N'-シアノ-N-[トランス-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン、

N'-シアノ-N-[6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン、

N'-シアノ-N-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2-メトキシメチル-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミジン、

N'-シアノ-N-[(3R, 4S)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イ

ル] - 3 - ピリジンカルボキサミジン、

N - [トランス - 6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - N' - シアノ - 3 - ピリジンカルボキサミジン、

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 3 - ピリジンカルボキサミジン、

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 2 - ピリジンカルボキサミジン、

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - アセタミジン、

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 3 - フルオロベンザミジン、

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 2 - チオフェンカルボキサミジン、

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - アセタミジン、

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 2 - ピリジンカルボキサミジン、

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2, 2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 4 - ピリジンカルボキサミジン、

N' -シアノ-N- [(3S, 4R) - 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] -ベンザミジン、

N' -シアノ-N- [(3S, 4R) - 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] -2-チオフェンカルボキサミジン、

N' -シアノ-N- [(3S, 4R) - 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] -2-フルオロベンザミジン、

N' -シアノ-N- [(3S, 4R) - 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] -3-フルオロベンズアミジン、

N' -シアノ-N- [(3S, 4R) - 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] -3-キノリンカルボキサミジン、

N' -シアノ-N- [(3S, 4R) - 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] -2-ナフタレンカルボキサミジン、

N' -シアノ-N- [(3S, 4R) - 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] -フェノキシカルボキサミジン、

N'' -シアノ-N- [(3S, 4R) - 6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] -N' -フェニルゲアニジン、

N- [トランス-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] -N' -フェニルウレア、

(3S, 4R) - 4-アセチルアミノ-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2,

2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール、

(3S, 4R)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-4-(3-ピリジンカルボキサミド)-2H-1-ベンゾピラン、

(3S, 4R)-4-ベンゼンカルボキサミド-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-オール、

(3S, 4R)-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-4-(2-チオフェンカルボキサミド)-2H-1-ベンゾピラン、

N'-シアノ-N-[(3S, 4R)-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-6-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]ベンズアミジン、

(3S, 4R)-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-6-ニトロ-4-(3-ピリジンカルボキサミド)-2H-1-ベンゾピラン、

(3S, 4R)-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ(メトキシメチル)-3-ヒドロキシ-6-ニトロ-4-(2-ピリジンカルボキサミド)-2H-1-ベンゾピラン、

N'-シアノ-N-(6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-r-3-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェノキシメチル-2H-1-ベンゾピラン-t-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミジン、

N'-シアノ-N-[トランス-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-2-スピロ-5'-(1', 3'-ジオキサシクロヘキシル)-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン、

N'-シアノ-N-[トランス-6-シアノ-2, 2-ジ(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-3-ピリジンカルボキサミジン、

N'-シアノ-N-[トランス-6-シアノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジ

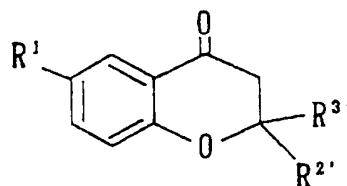
(ヒドロキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル]
- 3 - ピリジンカルボキサミジン、

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2,
2 - ジ (エトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イ
ル] - 3 - ピリジンカルボキサミジン、

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2,
2 - ジ (エトキシメチル) - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イ
ル] アセタミジン、及び

N' - シアノ - N - [(3 S, 4 R) - 6 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2,
2 - ジ (メトキシメチル) - 3 - ホルミルオキシ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4
- イル] - 3 - ピリジンカルボキサミジンから選ばれる請求の範囲第 1 項記載の
クロマン化合物又はその製薬上許容しうる塩。

4. 一般式



〔式中、R¹ はシアノ基、ニトロ基又はハロゲン原子であり、

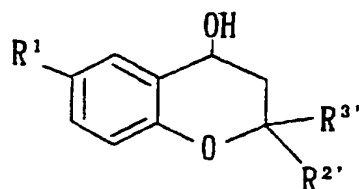
R²' は、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキ
シアルキル基、アリールオキシアルキル基又は *tert*-ブチルジメチルシリル
オキシアルキル基であり、

R³' は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコ
キシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又は *tert*-ブチルジメチルシリル
オキシアルキル基であり、もしくは R²' と R³' が一緒になって、- (CH₂)₁ -
O - (CH₂)ₘ - O - (CH₂)ₙ - (式中、l、n はそれぞれ独立して 0 又は 1
~ 2 の整数であり、m は 1 ~ 2 の整数である) で表される基を形成し、ただし R²'
が低級アルコキシアルキル基のとき、R³' は低級アルコキシアルキル基、低級アル
コキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又は *tert*-ブチルジメチルシリル

リルオキシアルキル基である]

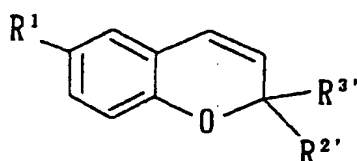
で表される 4-オキソクロマン化合物又はその塩。

5. 一般式



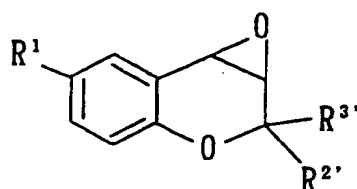
(式中、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ は請求の範囲第 4 項に記載のとおりである) で表される 4-ヒドロキシクロマン化合物又はその塩。

6. 一般式



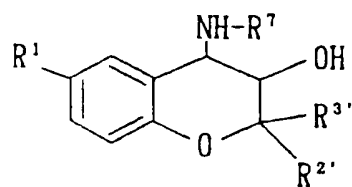
(式中、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ は請求の範囲第 4 項に記載のとおりである) で表される クロメン化合物又はその塩。

7. 一般式



(式中、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ は請求の範囲第 4 項に記載のとおりである) で表される 3, 4-エポキシクロマン化合物又はその塩。

8. 一般式

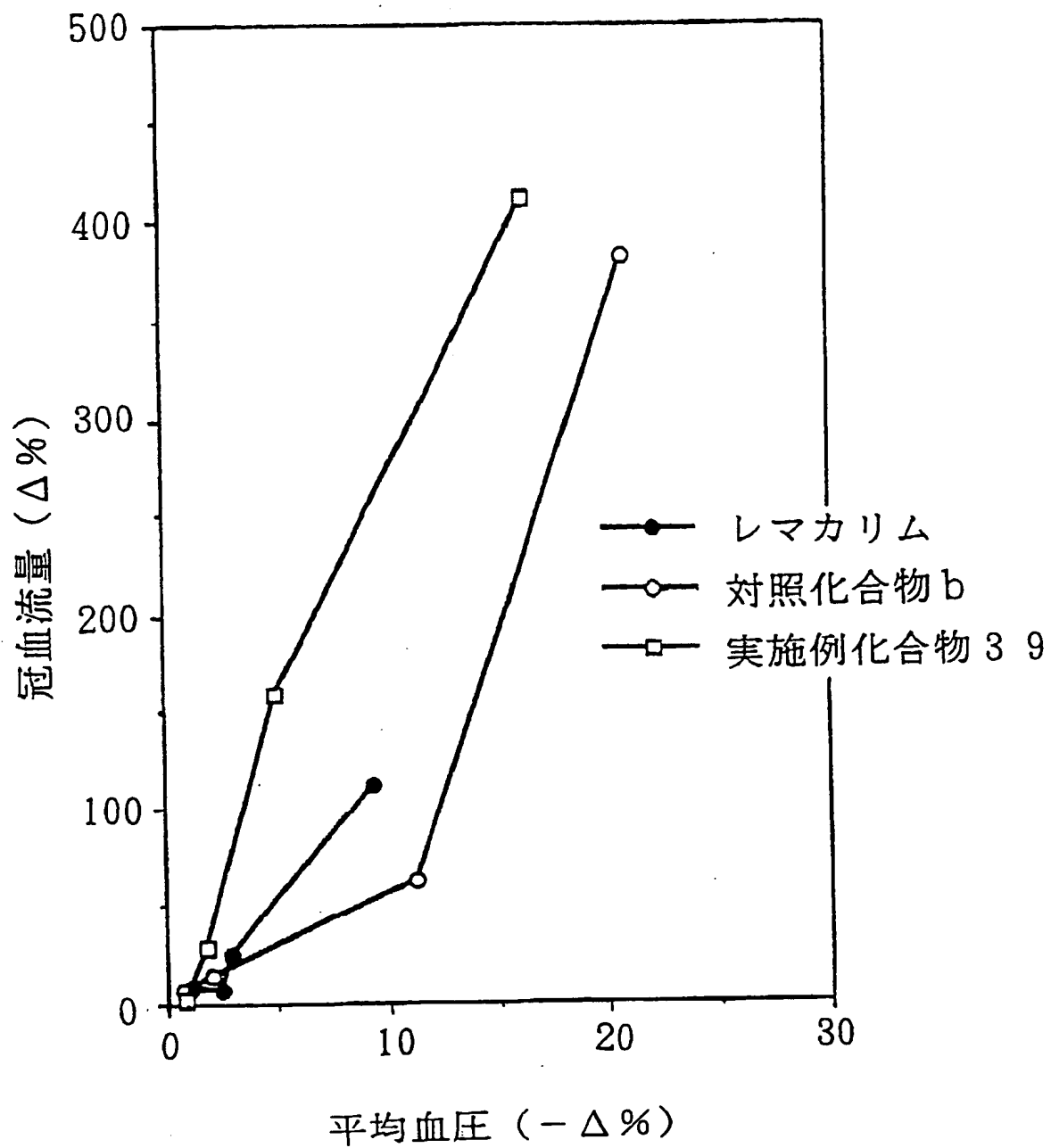


(式中、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ は請求の範囲第4項に記載のとおりであり、 R^7 は、水素原子又は低級アルキル基である)で表される4-アミノ-3-ヒドロキシクロマン化合物又はその塩。

9. 請求の範囲第1項記載のクロマン化合物又はその製薬上許容しうる塩を含有してなる冠血管拡張剤。

1 / 1

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00992

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ C07D311/68, 311/58, 405/12, 407/12, 409/12, 413/12, 417/12, 493/04, A61K31/35, C07F7/18 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁵ C07D311/68, 311/58, 405/12, 407/12, 409/12, 413/12, 417/12, 493/04, A61K31/35, C07F7/18 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 61-277678 (Beecham Group PLC), December 8, 1986 (08. 12. 86), Claim & US, A, 4738963 & EP, A, 207614	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search October 29, 1993 (29. 10. 93)		Date of mailing of the international search report November 22, 1993 (22. 11. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁵ C07D311/68, 311/58, 405/12, 407/12, 409/12,
413/12, 417/12, 493/04, A61K31/35,
C07F7/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁵ C07D311/68, 311/58, 405/12, 407/12, 409/12,
413/12, 417/12, 493/04, A61K31/35,
C07F7/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 61-277678 (ビーチャム・グループ・ビーエルシー) 8. 12月. 1986 (08. 12. 86), クレーム & US, A, 4738963 & EP, A, 207614	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 10. 93

国際調査報告の発送日

22. 11. 93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐伯 とも子

電話番号 03-3581-1101 内線

4 C 7 2 5 2

3 4 5 2